

ARMIN FRANZ ISENMANN

**PRINCÍPIOS**

**DA**

**SÍNTESE ORGÂNICA**

1<sup>a</sup> edição

Timóteo, MG  
Edição do Autor  
2011

© Os direitos neste texto são exclusivamente com o autor.

Isenmann, Armin Franz

Princípios da síntese orgânica / Armin Franz Isenmann - Timóteo, MG :

2011. 1ª Edição

Bibliografia

**ISBN 978-85-913050-0-1**

## Princípios da Síntese Orgânica

### Preâmbulo

Este texto foi redigido para alunos universitários de química e para químicos profissionais dedicados à síntese orgânica.

A matéria foi organizada em 11 capítulos:

O primeiro capítulo se refere às técnicas da substituição em compostos saturados, começando com a substituição nucleofílica. Em seguida uma introdução em reações radicalares e fotoquímicas, com vários exemplos de reações das quais a maioria ocorre em cinética de cadeia.

O segundo capítulo contém reações de adição e eliminação e discute as particularidades de compostos insaturados, alquenos e alquinos.

No capítulo 3 se encontram as diversas técnicas e mecanismos de reações eletrocíclicas e a formação de pequenos anéis. Um pequeno excursão na síntese assimétrica foi incluído nesta seção.

O capítulo 4 resume as diferentes reações, eletrofílicas e nucleofílicas, em compostos aromáticos. Um ponto extensamente discutido é a criação de uma nova ligação carbono com carbono aromático.

Os capítulos 5 e 6 estão tratando as reações em compostos com grupo carbonila. Como a variedade é muito grande, o assunto foi subdividido em uma parte tratando as reações no grupo  $C=O$  em si e também as substituições por heteroátomos em posição vizinha do grupo carbonila. A outra parte está reservada para as condensações, isto é, a criação de novas ligações carbono-carbono, em posição  $\alpha$  ao grupo carbonila. A formação de (macro)ciclos muitas vezes se consegue por condensação carbonílica intramolecular, motivo pelo qual este tipo de reação foi separado do capítulo 3 e referido aqui como excursão.

Todos os capítulos mostram as técnicas de como realizar uma síntese e explicam o funcionamento, a base do mecanismo. Diferente disso, o capítulo 7 se dedica à estratégia e planejamento da rota sintética. Especialmente em sínteses multi-etapas um planejamento sistemático é de suma importância, essencial para um gerenciamento laboratorial bem sucedido.

Os capítulos 8 e 9 tratam das reações de oxidação e redução. São classificados principalmente pelos substratos orgânicos. O propósito destes capítulos é dar uma referência para o trabalho prático preparativo.

O capítulo 10 é um resumo das reações e reatividades organometálicas; também neste capítulo é dada uma abogagem das reações organo-boro, organo-fósforo e organo-silício. Especialmente o último assunto é uma das mais recentes áreas da síntese orgânica, com um crescente número de publicações. Não foi o objetivo deste texto, portanto, atender à complexidade dessa química, mas apenas dar um rascunho das reações mais estabelecidas.

No capítulo 11, finalmente, se encontram resumidas as reações de compostos com grupo azo. É o menor de todos os capítulos, apesar de ser um dos mais complexos assuntos mecanísticos.

Uma compilação das ferramentas básicas para fazer uma busca de literatura química via internet se encontra no *Anexo 1*. Com as indicações dos sítios o pesquisador tem os pontos de partida de uma busca eficiente e poderá achar facilmente os detalhes necessários para o seu trabalho preparativo.

Para atender o leitor acostumado à classificação por substâncias, sejam material de partida ou produto, uma lista de 25 resumos das reações típicas de cada classe de substâncias, os reagentes necessários e, onde for possível, os nomes dos inventores, encontram-se no *Anexo 2*. Essas tabelas devem fornecer uma vista geral da química orgânica preparativa.

Muitas reações e mecanismos são citados em mais de um lugar neste texto e afiliados com inúmeras referências cruzadas. Isto mostra a inseparabilidade dos assuntos. Assim, o texto se entende mais como unidade do que uma coleção solta de capítulos.

Trata-se de um texto resumido que não tem a pretensão de ser completo, mas quer instigar o leitor para o conhecimento dos conceitos apresentados, incentivar a leitura em artigos originais, *reviews* ou em livros de referência (muitas destas em língua inglesa).

O autor

Timóteo, em dezembro de 2010.

### **Agradecimentos**

O autor quer agradecer aos colegas da UFV e do CEFET-MG que apoiaram este projeto. Isto são em primeira linha o Prof. Paulo Gontijo Almeida, Profa. Mayura Rubinger, Prof. Elson Varenga, Prof. André M. Oliveira e Prof. Fábio Rodrigues. Também devo parte aos meus alunos da Química Orgânica e à minha família que tolerou a minha ausência por muitas horas.

1	Substituição Alifática .....	12
1.1	Substituição Alifática Nucleofílica, $S_N$ .....	13
1.2	Mecanismos da substituição nucleofílica .....	14
1.2.1	Mecanismo de eliminação seguido de adição, $S_N1$ .....	15
1.2.2	Mecanismo sincronizado, $S_N2$ .....	16
1.2.3	Mecanismo de adição de $Nu^-$ , seguido de eliminação de $X^-$ .....	18
1.3	Critérios para distinguir reações $S_N1$ e $S_N2$ .....	18
1.3.1	Rearranjo de <i>Wagner-Meerwein</i> no esqueleto carbônico .....	18
1.3.2	Cinética de substituição nucleofílica .....	19
1.3.3	Critério estereoquímico .....	20
1.3.4	Desvio da regra geral: substituição com retenção da configuração .....	23
1.3.5	Efeito do solvente .....	26
1.3.6	Influência do grupo abandonador .....	34
1.3.7	Reatividade do nucleófilo .....	39
1.3.8	Nucleófilos bidentados .....	43
1.3.9	Efeito de grupos alquilas em substrato e nucleófilo .....	45
1.4	Substituição alifática radicalar, $S_R$ .....	52
1.4.1	A natureza dos radicais .....	52
1.4.2	Terminologia das reações radicalares em cadeia .....	53
1.4.3	Discussão da propagação .....	61
1.4.4	Reatividade e seletividade no substrato .....	64
1.4.5	Halogenação radicalar .....	67
1.4.6	Exemplos de reações radicalares com importância técnica .....	73
1.5	Auto-oxidações .....	78
1.5.1	Controle da cinética e métodos de prevenção da auto-oxidação .....	80
1.5.2	Como funciona um antioxidante? .....	82
1.5.3	Exemplos selecionados de auto-oxidações .....	92
1.6	Reações radicalares que não se propagam em cadeia .....	98
1.6.1	Fotoquímica do grupo carbonila .....	106
1.6.2	Reações radicalares em outros contextos .....	109
1.7	Exercícios de Substituição Alifática .....	110
1.7.1	Parte 1: Substituição Nucleofílica ( $S_N$ ) .....	110
1.7.2	Parte 2: Substituição Radicalar ( $S_R$ ) .....	112
1.8	Respostas dos exercícios de Substituição Alifática .....	115
1.8.1	Parte 1: Substituição Nucleofílica .....	115
1.8.2	Parte 2: Substituição Radicalar .....	120
2	A química dos alquenos e alquinos; adição e eliminação. ....	127
2.1	Situação eletrônica da dupla ligação $C=C$ .....	127
2.1.1	Dienos e polienos .....	129
2.1.2	Alquinos .....	132
2.2	Síntese de alquenos por eliminação $\beta$ .....	134
2.2.1	Reagentes que promovem a eliminação $\beta$ .....	134
2.2.2	Discussão dos mecanismos .....	137
2.2.3	Estratégias de síntese de alquenos .....	142
2.2.4	Eliminações pirolíticas ou eliminações <i>cis</i> .....	144
2.2.5	Fragmentações .....	148

2.2.6	Desalogenação .....	150
2.2.7	Alquinos via eliminação $\beta$ .....	151
2.2.8	Alquenos por cicloeliminação de <i>Ramberg-Bäcklund</i> .....	153
2.3	Eliminação $\alpha$ .....	156
2.4	Reações de adição na dupla ligação C=C.....	158
2.4.1	Hidroximercuração .....	158
2.4.2	Adição de halogênios.....	160
2.4.3	Adição iônica de HX .....	162
2.4.4	Dimerização, oligomerização e polimerização de alquenos.....	162
2.4.5	Metatese de olefinas .....	175
2.4.6	Alquilação e desalquilação de olefinas; o processo de "Reforming". .....	180
2.4.7	Alquilação de <i>Friedel-Crafts</i> .....	181
2.5	Adição em alquinos .....	181
2.5.1	Reações com eletrófilos.....	182
2.5.2	Adições catalisadas por complexos de metais de transição.....	182
2.5.3	O acetilídeo como espécie nucleofílica .....	184
2.5.4	Acesso de $\beta$ -alquínilcetonas via acoplamento.....	185
2.5.5	Polimerização de acetileno .....	186
2.5.6	A química do acetileno segundo <i>Reppe</i> .....	187
2.5.7	Acoplamento oxidativo, segundo <i>Glaser</i> .....	189
2.5.8	Acoplamento de <i>Sonogashira</i> .....	190
2.5.9	Acoplamento de <i>Nozaki-Hiyama-Kishi</i> .....	191
2.6	Exercícios de Adição, Eliminação, Alquenos, Alquinos.....	191
2.7	Respostas aos exercícios de Adição, Eliminação, Alquenos, Alquinos .....	194
3	Reações eletrocíclicas e a formação de pequenos anéis .....	202
3.1	Características gerais das reações eletrocíclicas.....	202
3.2	Orbitais atômicos (AOs) e orbitais moleculares (MOs) .....	204
3.3	O entendimento da ciclização com as regras de Woodward-Hoffmann .....	208
3.4	Ciclizações intramoleculares .....	208
3.5	Cicloadição .....	211
3.5.1	Cicloadições formando ciclos de três membros .....	212
3.5.2	Excursão: Síntese assimétrica .....	223
3.5.3	Cicloadição para ciclos de 4 membros .....	241
3.5.4	Cicloadição para ciclos de 5 membros .....	245
3.5.5	Oxidação com $\text{OsO}_4$ e $\text{KMnO}_4$ .....	250
3.5.6	Cicloadições para ciclos de 6 membros.....	250
3.6	Rearranjos sigmatrópicos .....	258
3.7	Ciclizações e reações eletrocíclicas em outros contextos.....	265
3.8	Exercícios de Reações Eletrocíclicas e Ciclizações .....	266
3.9	Respostas dos exercícios de Reações Eletrocíclicas e Ciclizações. ....	268
4	Substituição aromática.....	277
4.1	Critérios para o caráter aromático .....	277
4.1.1	Notação de compostos aromáticos .....	284
4.2	Substituição aromática eletrofílica .....	285
4.2.1	Reações com Nitrogênio eletrofílico .....	286
4.2.2	Reações com enxofre eletrofílico .....	290

4.2.3	Reação com oxigênio eletrofílico - hidroxilação.....	291
4.2.4	Halogenações.....	292
4.3	Reações com carbono eletrofílico.....	294
4.3.1	Alquilação de <i>Friedel-Crafts</i> .....	294
4.3.2	Acilação de <i>Friedel-Crafts</i> .....	295
4.3.3	Estratégias padrões para funcionalizar o anel aromático.....	297
4.3.4	Hidroximetilação .....	298
4.3.5	Reação de <i>Mannich</i> .....	301
4.3.6	Acesso a cetonas e aldeídos aromáticos .....	302
4.3.7	As reações do tipo <i>Heck</i> .....	304
4.4	Reação com metais eletrofílicos .....	308
4.5	Outras reações no anel aromático .....	310
4.5.1	Reação de <i>Reimer-Tiemann</i> .....	310
4.5.2	Síntese de <i>Kolbe-Schmitt</i> .....	310
4.5.3	Deuteração .....	311
4.6	Influência do primeiro substituinte no anel aromático .....	312
4.6.1	Consideração termodinâmica .....	312
4.6.2	Efeitos classificadores .....	313
4.6.3	Avaliação da densidade eletrônica no anel aromático substituído .....	316
4.7	Substituição eletrofílica em heteroaromáticos e compostos condensados .....	320
4.7.1	Piridina .....	320
4.7.2	Aromáticos com 5 membros (pirrol, furano, tiofeno) .....	320
4.7.3	Aromáticos condensados .....	321
4.8	Substituição nucleofílica aromática.....	323
4.8.1	Reação com nucleófilos ( $S_N$ ) pelo mecanismo adição-eliminação.....	323
4.8.2	O mecanismo eliminação-adição da substituição nucleofílica aromática: a química das arinas .....	328
4.8.3	Adição de espécies nucleofílicas .....	332
4.9	Exercícios de Substituição Aromática.....	333
4.10	Respostas aos exercícios de Substituição Aromática .....	335
5	Reações no grupo carbonila.....	343
5.1	Ácidos carboxílicos e seus derivados .....	343
5.1.1	Síntese de ácidos carboxílicos .....	343
5.1.2	Acidez - o equilíbrio prótico.....	343
5.1.3	Apresentação geral dos derivados de ácido carboxílico.....	347
5.2	Reações no carbono carboxílico .....	350
5.2.1	Formação de derivados de ácido carboxílico .....	350
5.2.2	Os possíveis mecanismos da acilação: $A \rightarrow E$ versus $E \rightarrow A$ .....	351
5.2.3	Reatividade dos derivados de ácido carboxílico em acilações .....	352
5.2.4	Métodos de ativação do grupo acila .....	353
5.3	Reações dos derivados do ácido carboxílico .....	359
5.3.1	Reações do cloreto e do anidrido de acila .....	359
5.3.2	Reações dos ésteres e amidas .....	364
5.3.3	Reações das nitrilas .....	371
5.3.4	Reações dos carboxilatos.....	376
5.3.5	Dvios do mecanismo padrão da substituição em compostos carboxílicos .....	
	377	

5.4	Reações no carbono em posição $\alpha$ ao grupo carboxila .....	379
5.4.1	Formação de cetenos .....	380
5.4.2	As propriedades dos cetenos .....	382
5.4.3	Reações dos cetenos .....	384
5.4.4	Degradação do esqueleto carbônico em derivados de ácido carboxílico ...	385
5.4.5	A reação de Hell-Volhard-Zelinsky .....	388
5.5	Aldeídos e Cetonas .....	391
5.5.1	Síntese de aldeídos .....	391
5.5.2	Síntese de cetonas .....	392
5.5.3	Estrutura eletrônica e reatividade dos compostos com grupo carbonila ...	392
5.5.4	A tautomeria ceto-enólica.....	393
5.5.5	Reações de substituição em aldeídos e cetonas .....	395
5.5.6	Reações de adição no grupo C=O .....	396
5.5.7	Adição de nitrogênio básico .....	402
5.5.8	Mecanismos da N-adição em aldeídos e cetonas.....	404
5.5.9	O papel de compostos carbonílicos em reações multi-componente .....	409
5.5.10	Reações redox dos aldeídos e cetonas .....	415
5.5.11	Reações em posição $\alpha$ .....	418
5.5.12	Rearranjos em compostos carbonílicos .....	419
5.6	Reações dos compostos carbonilados com organometálicos .....	424
5.6.1	A reação de <i>Grignard</i> .....	425
5.6.2	Reações paralelas da reação de <i>Grignard</i> .....	427
5.7	Exercícios. Assunto: reações no grupo carbonila .....	434
5.8	Respostas dos exercícios de reações no grupo carbonila .....	437
6	Reações de condensação de compostos com grupo carbonila.....	447
6.1	A condensação de compostos carbonílicos com eles mesmos ("Autocondensação").....	447
6.1.1	A autocondensação de aldeídos , "Condensação aldólica" .....	447
6.1.2	Autocondensação das cetonas .....	449
6.1.3	Autocondensação de ésteres, Condensação de <i>Claisen</i> .....	451
6.2	Autocondensações especiais no grupo carbonila.....	457
6.2.1	Condensação de benzoína e rearranjo do ácido benzílico .....	458
6.2.2	Síntese de pinacol e rearranjo de pinacol-pinacolona .....	460
6.3	Excurso: Reações de ciclização .....	462
6.3.1	Sínteses de cetonas cíclicas .....	464
6.3.2	As regras de Baldwin - previsão de ciclizações por mecanismos polares..	468
6.4	Condensações mistas (= condensações cruzadas) .....	475
6.4.1	Condensações de pseudo-ácidos com baixa tendência de autocondensação e aceitadores sem $\alpha$ -H .....	477
6.4.2	Condensações mistas via desativação do componente carbonílico .....	484
6.4.3	Ativação do pseudo-ácido pela estabilização da forma enólica .....	488
6.4.4	Condensação cruzada após desprotonação quantitativa do pseudo-ácido..	495
6.5	Pseudo-ácidos com grupo metileno duplamente ativado .....	498
6.5.1	As particularidades dos compostos 1,3-dicarbonílicos.....	498
6.6	O sistema Michael .....	511
6.6.1	Adições nucleofílicas no sistema <i>Michael</i> .....	512



6.6.2	Condensação de <i>Michael</i> .....	516
6.6.3	Resumo: regioseletividade na adição em compostos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados .....	523
6.7	Condensações com pseudo-ácidos sem grupo carbonila.....	525
6.8	Exercícios de Condensação de Compostos com grupo Carbonila .....	532
6.9	Respostas aos exercícios de Condensação de Compostos com grupo Carbonila .....	536
7	Planejamento, estratégias preparativas e retrosíntese .....	550
7.1	Planejamento da síntese.....	550
7.2	Estratégias de síntese .....	555
7.2.1	A estratégia da reconexão (FGA) .....	564
7.2.2	Resumo das etapas do planejamento por retrosíntese .....	566
7.2.3	Resumo da execução do trabalho prático .....	566
7.3	Aplicando o conceito da retrosíntese .....	567
7.3.1	Exemplo de retrosíntese, desenvolvendo caminhos opcionais via condensações .....	567
7.3.2	O que significa sequência linear, o que é síntese convergente? .....	572
8	Redução .....	574
8.1	Número de oxidação .....	574
8.2	Classes de redutores .....	576
8.3	Redução de Alquenos .....	576
8.3.1	A hidrogenação catalítica .....	576
8.3.2	Redução com diimida .....	579
8.3.3	Redução de dienos .....	581
8.3.4	Compostos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados .....	581
8.4	Redução de Alquinos.....	582
8.4.1	Redução para olefinas <i>cis</i> .....	582
8.4.2	Redução para olefinas <i>trans</i> .....	583
8.5	Redução de hidrocarbonetos aromáticos .....	584
8.5.1	Hidrogenação catalítica .....	584
8.5.2	Redução de <i>Birch</i> .....	584
8.5.3	Redução de heteroaromáticos para heterocíclicos saturados.....	585
8.6	Redução de haletos orgânicos.....	586
8.6.1	Redução com estanho .....	586
8.6.2	Redução de haletos orgânicos com metais alcalinos e alcalinos-terrosos ..	587
8.6.3	Hidrogenólise de haletos orgânicos.....	587
8.6.4	Redução com $\text{SnCl}_2$ ou $\text{CrCl}_2$ em HCl ou DMF.....	588
8.6.5	Redução com $\text{LiAlH}_4$ .....	589
8.6.6	Redução de iodetos com HI.....	589
8.7	Redução de alcoóis, éteres e fenóis .....	589
8.7.1	Redução de alcoóis para hidrocarbonetos .....	589
8.7.2	Quebra da ligação O-C benzílico .....	590
8.7.3	Remoção de grupos -OH fenólicos.....	592
8.7.4	Quebra redutiva de feniléteres.....	593
8.7.5	Redução de epóxidos.....	594
8.7.6	Redução de $\alpha$ -hidroxicetonas (aciloínas) .....	595

8.8	Redução de aldeídos e cetonas .....	595
8.8.1	Redução de aldeídos e cetonas para alcoóis .....	595
8.8.2	Redução de aldeídos e cetonas para aminas .....	597
8.8.3	Redução de aldeídos e cetonas a hidrocarbonetos .....	601
8.9	Redução de ácidos carboxílicos e seus derivados .....	603
8.9.1	Redução para alcoóis e aminas .....	603
8.9.2	Redução para aldeídos e cetonas .....	606
8.10	Redução de compostos nitro.....	608
8.10.1	Redução de compostos nitro-alifáticos.....	608
8.10.2	Redução de compostos nitro-aromáticos.....	608
8.11	Redução de outros compostos contendo nitrogênio .....	610
8.11.1	Redução de azidas segundo <i>Staudinger</i> .....	610
8.12	Redução de compostos Organo-Enxofre .....	612
8.13	Redução com Hidretos complexos – Vista Geral.....	613
9	Oxidação.....	615
9.1	Significado de Oxidação em química orgânica.....	615
9.2	Oxidação de alcanos .....	615
9.2.1	Oxidação com ar (= auto-oxidação) .....	615
9.2.2	Oxidação com $\text{CrO}_3$ ou $\text{KMnO}_4/\text{OH}^-$ .....	617
9.2.3	Desidrogenação e ciclodesidrogenação .....	619
9.3	Oxidação de alquenos .....	620
9.3.1	Oxidação com oxigênio molecular .....	620
9.3.2	Formação de <i>cis</i> -dióis.....	621
9.3.3	Formação de dióis <i>trans</i> .....	621
9.3.4	Ozonólise .....	622
9.3.5	Oxidação de <i>Lemieux</i> com $\text{NaIO}_4$ .....	622
9.3.6	Oxidação com ácido crômico .....	623
9.3.7	Desidrogenação com cloranil .....	623
9.3.8	Oxidação em posição alílica .....	624
9.4	Oxidação de alquinos.....	628
9.5	Oxidação de cadeias laterais em compostos aromáticos .....	629
9.5.1	Síntese de aldeídos e cetonas.....	630
9.5.2	Preparo do ácido benzóico e derivados, via oxidação.....	632
9.6	Oxidação do anel aromático .....	633
9.6.1	Oxidação por ozônio.....	633
9.6.2	Oxidação catalítica no ar (auto-oxidação) .....	634
9.6.3	Oxidação com ácido crômico .....	634
9.7	Oxidação de Alcoóis.....	636
9.7.1	Oxidação de alcoóis primários para ácidos carboxílicos.....	636
9.7.2	Oxidação de alcoóis para aldeídos e cetonas.....	637
9.7.3	Oxidação de 1,2-dióis (= glicóis) .....	643
9.8	Oxidação de aldeídos a ácidos carboxílicos .....	646
9.9	Oxidação de cetonas .....	648
9.10	Oxidação de ácidos carboxílicos .....	655
9.11	Oxidação de éteres.....	656
9.12	Oxidação de compostos contendo nitrogênio.....	657
9.12.1	Oxidação de aminas primárias.....	657

9.12.2	Oxidação de aminas secundárias .....	658
9.12.3	Oxidação de aminas terciárias .....	658
9.12.4	Oxidação de aminas aromáticas .....	658
9.13	Oxidação de compostos com enxofre .....	661
9.14	Auto-oxidação de compostos organometálicos .....	663
9.15	Exercícios de Redução e Oxidação de Compostos Orgânicos .....	663
9.16	Respostas aos exercícios de Redução e Oxidação de Compostos Orgânicos ....	666
10	Química orgânica dos metais e semi-metais.....	671
10.1	Considerações gerais sobre os compostos organometálicos.....	671
10.1.1	Reatividade dos organometálicos .....	671
10.1.2	Reações típicas dos organometálicos, em dependência do seu caráter iônico 674	
10.1.3	Influência do esqueleto hidrocarbônico.....	677
10.2	Organilas do boro .....	678
10.2.1	Reações de organoboranos .....	678
10.3	Compostos organo-fosforados.....	687
10.3.1	Considerações gerais sobre o elemento de fósforo e sua relevância na síntese orgânica 687	
10.3.2	Esqueletos inorgânicos contendo fósforo .....	688
10.3.3	Nomenclatura e particularidades dos organo-fosforados .....	691
10.3.4	Compostos orgânicos contendo o fósforo de NOX +5.....	694
10.3.5	Vista-geral sobre o preparo e as reações dos compostos de P(V). ....	696
10.3.6	Síntese de <i>Wittig</i> .....	696
10.3.7	Fosfinóxido e compostos com agrupamento homólogo de P-N.....	706
10.3.8	Sais de fosfônio e fosforanos.....	706
10.3.9	Compostos contendo fósforo (NOX +3) .....	707
10.3.10	Reações das fosfinas e dos fosfitos .....	711
10.3.11	Compostos contendo fósforo (0), (I) e (II) .....	718
10.3.12	Alquenos e alquinos fosforados.....	718
10.3.13	Reações de outros ilídeos-ilenos.....	719
10.3.14	Novas sínteses de alquinos .....	723
10.4	A química organo-silício .....	725
10.4.1	Considerações gerais sobre o silício e seus compostos .....	725
10.4.2	Síntese dos organossilanos: a criação da ligação Si-C .....	728
10.4.3	Criação das ligações Si-O e Si-N em moléculas orgânicas .....	732
10.4.4	Criação de ligações C-C usando compostos organossilanos .....	737
10.4.5	Olefinação de <i>Peterson</i> .....	750
10.4.6	Aplicação tecnológica: Polimerizações induzidas por organossilanos .....	755
10.5	Exercícios de Química Orgânica dos Metais e Semi-metais.....	762
10.6	Respostas aos exercícios de Química Orgânica dos Metais e Semi-metais .....	763
11	Compostos diazo, azo e diazônio .....	766
11.1	Síntese e reações dos compostos aromáticos contendo o grupo N <sub>2</sub> .....	767
11.1.1	Preparo dos sais de diazônio aromáticos .....	767
11.1.2	Reações dos sais de diazônio.....	768
11.1.3	O sal de diazônio como agente eletrofílico .....	769
11.1.4	Redução com NaHSO <sub>3</sub> .....	772
11.1.5	Reação com bases de <i>Brønsted</i> .....	773

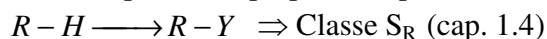
11.1.6	Sais de diazônio como geradores do fenil cátion .....	776
11.1.7	Sais de diazônio como geradores de arinas .....	777
11.1.8	Reações radicalares do sal de diazônio.....	778
11.2	Compostos diazo alifáticos.....	782
11.2.1	Estrutura e propriedades de diazoalcanos.....	783
11.2.2	Preparo de diazoalcanos .....	783
11.3	Reações dos diazoalcanos.....	790
11.3.1	Diazoalcanos como eletrófilo .....	790
11.3.2	Reação do diazoalcano como nucleófilo .....	791
11.3.3	Cicloadições 1,3-dipolares.....	794
11.3.4	Diazoalcanos como geradores de carbeno.....	796
11.4	Exercícios de Compostos Diazo .....	797
11.5	Respostas aos exercícios de Compostos Diazo .....	799
12	Anexo 1: Busca de literatura eletrônica.....	804
12.1	As máquinas globais de busca.....	805
12.2	O portal de periódicos da CAPES .....	807
12.2.1	Compendex .....	807
12.2.2	Science Direct.....	809
12.2.3	Scirus .....	809
12.2.4	O portal da American Chemical Society (ACS).....	810
12.2.5	Organic Synthesis .....	810
12.2.6	Outras páginas de grandes editoras científicas .....	810
12.2.7	ISI Web of Science .....	811
12.3	SciFinder Scholar .....	811
12.4	Beilstein .....	812
12.5	STN e a linguagem de busca Messenger .....	813
12.6	Bancos de dados de patentes .....	814
13	Anexo 2: Tabelas de informações gerais; Diagramas das famílias de reações na síntese orgânica.....	815

## 1 Substituição Alifática

Os compostos alifáticos podem ser classificados em hidrocarbonetos não-funcionais, isto é, somente contêm carbono e hidrogênio, e os compostos com grupos funcionais que têm, além de C e H, pelo menos um outro elemento X chamado de hetero-átomo. As reatividades a serem discutidas envolvem, portanto, a quebra de ligações C-H (raramente C-C), no primeiro caso e C-X, no segundo caso. Geralmente uma ligação C-X pode ser atacada com maior facilidade do que uma ligação C-H, devido a sua polarização e, também, a alta estabilidade termodinâmica da ligação C-H (ver tabela na p. 60). Assim, a substituição do grupo X em compostos alifáticos R-X geralmente pode ser estabelecida mais facilmente e de maneira controlada, do que a substituição de hidrogênio em hidrocarbonetos que, por sua vez, requer condições mais drásticas para superar as barreiras altas de ativação. A última classe de substituição requer um atacante bastante reativo e/ou energias de ativação elevadas em forma de radiação eletromagnética ou calor. Essa classe está apresentada no cap. 1.4 (p. 49 em diante).

Começamos então com a discussão dos compostos alifáticos funcionais, R-X. Certamente a eletronegatividade do elemento X é diferente da do carbono no qual está ligado. Devido a sua maior importância preparativa a substituição de elementos mais eletronegativos (EN > 2,5) é discutida primeiro, enquanto os compostos com elementos eletropositivos (tal como boro ou os metais) será apresentada em outro lugar (cap. 10.2.1 e 10.1.1, respectivamente).

Assim, o problema preparativo pode ser formulado como:

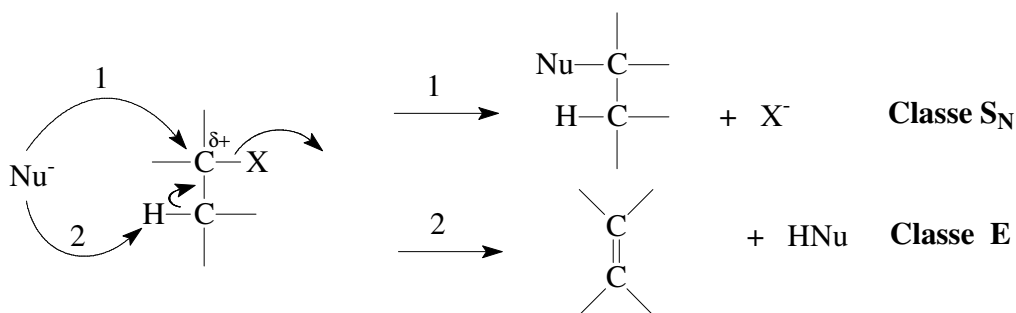


## 1.1 Substituição Alifática Nucleofílica, $S_N$

Este capítulo mostra as facilidades de substituir um grupo funcional X ligado a um carbono, enquanto o carbono fica positivado, representado por  $\delta^+$ , e o hetero-átomo com carga parcial negativa,  $\delta^-$ . Do ponto de vista do esqueleto carbônico do substrato, uma reação neste local requer um reagente cujos elétrons atacam o carbono positivado. Este tipo de reagente é comumente chamado de **nucleófilo**, aqui representado como Y, a seguir como **Nu<sup>-</sup>**. Apesar de certa inconsistência na terminologia (uma reação química não envolve diretamente o núcleo do carbono, mas sim, seus orbitais eletrônicos de valência) subentende-se com isso o ataque no carbono positivado, ou seja, de um carbono com déficit de elétrons. A letra N no símbolo  $S_N$  para esta classe de reação é de "nucleofílica".

A condição para ser um nucleófilo, em geral, é a disposição de pelo menos um par de elétrons não-ligantes que é utilizado para estabelecer a nova ligação ao carbono. Além disso, este par de elétrons deve alcançar o centro reativo  $C^{\delta+}$  com certa facilidade que é o caso em elétrons de orbitais exteriores de alta polarizabilidade (usa-se a expressão camada eletrônica macia, ver p. 37).

Uma dificuldade geral na execução da  $S_N$  envolve a vizinhança do C funcionalizado (também chamada de posição  $\beta$ ), conforme ilustrado pelo caminho 2 no esboço a seguir:



Pode ocorrer uma eliminação  $\beta$  (sigla: E) com o resultado de uma dupla-ligação no composto carbônico, sendo muitas vezes uma reação paralela indesejada da  $\text{S}_\text{N}$ . Ela é provocada pela basicidade do atacante  $\text{Nu}^-$  que tenta abstrair um próton do carbono em posição  $\beta$ , em vez de atacar diretamente o carbono  $\alpha$ . O conflito preparativo é inevitável e pode ser resumido como: nucleofilia contra basicidade.

#### Representantes típicos dos reagentes na $\text{S}_\text{N}$

**R-X** O substrato é um hidrocarboneto alifático onde R é  $\text{CH}_3$ , um carbono primário, secundário ou terciário, que tem um elemento eletronegativo representado pelo grupo funcional X. O substrato pode ser:

uma molécula neutra:  $\text{R-Cl}$ ,  $\text{R-I}$ ,  $\text{R-O-SO}_2\text{-Ar}$ ,...

um cátion:  $\text{R-S}^+(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{R-(}^+\text{OH}_2)$ ,  $\text{R-N}^+\text{R}'_3$ ,...

**$\text{Nu}^-$**  O nucleófilo pode ser:

um ânion:  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{OH}^-$ ,...

ou uma molécula neutra:  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{SR}_2$ ,...

**$\text{X}^-$**  O grupo abandonador, também chamado de nucleófilo, é da mesma natureza do nucleófilo:

um ânion:  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{I}^-$ , o sulfato  $^-\text{O-SO}_2\text{-OCH}_3$ , a arilsulfona  $^-\text{O-SO}_2\text{-Ar}$ ,...

ou uma molécula neutra:  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{NR}'_3$ ,...

A natureza química de  $\text{Nu}^-$  e  $\text{X}^-$  já deixa supor que existe certa concorrência entre eles, ao redor do centro reativo  $\text{C}^{\delta+}$ . Realmente, o químico depara-se com uma situação de equilíbrio que, por sua vez, requer medidas especiais para assegurar rendimentos satisfatórios e velocidades aceitáveis das reações  $\text{S}_\text{N}$ . As medidas de controle termodinâmico e cinético serão apresentadas mais tarde, neste capítulo.

## **1.2 Mecanismos da substituição nucleofílica**

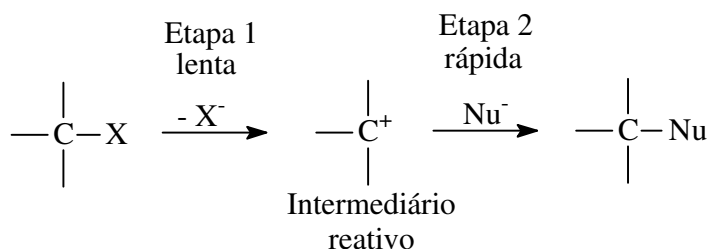
A nomenclatura usada neste texto para os mecanismos foi introduzida por *E. D. Hughes e C. Ingold* em 1930. É extremamente simples, porém insuficiente em alguns aspectos

mecanísticos. Portanto, as recomendações mais recentes da IUPAC<sup>1</sup> são referidas nas introduções dos mecanismos fundamentais da química orgânica, para depois voltar à representação de *Hughes e Ingold* por ser mais popular na literatura.

### 1.2.1 Mecanismo de eliminação seguido de adição, S<sub>N</sub>1

Em uma primeira etapa o substrato abandona o grupo X<sup>-</sup> que leva junto os elétrons da ligação. Essa separação em dois íons requer alta energia. Aplicando a regra termodinâmica de *Hess*, a energia da dissociação heterolítica se compõe da energia de dissociação homolítica C-X, da energia de ionização do radical C e da energia de afinidade de elétrons do radical X. Porém, não adianta discutir os valores absolutos da energia de dissociação, que valem somente na ausência de outros participantes no sistema, isto é, na fase gasosa. Na prática, por outro lado, as substituições são executadas na presença de solvente, que diminui consideravelmente estas energias. Isto vale em particular para solventes polares que, devido a alta constante dielétrica  $\epsilon_r$ , atenuam a endotermia da formação de íons. Isto se deve à formação de novos complexos entre os íons C<sup>+</sup> e X<sup>-</sup> e as moléculas do solvente, que são processos altamente exotérmicos. Ambos os íons (o cátion mais ainda do que o ânion) são estabilizados por uma camada de moléculas de solvente.

De qualquer maneira, esta primeira etapa do mecanismo S<sub>N</sub>1 é a mais difícil e, portanto, a mais lenta. A subsequente recombinação dos dois íons, C<sup>+</sup> e Nu<sup>-</sup> se destaca por ser rápida, desta forma não contribuindo à cinética da cascata reacional.



O carbocátion C<sup>+</sup> é um intermediário de tempo de vida muito pequeno (da ordem de microsegundos). Porém, este intervalo de tempo é suficiente para possibilitar rearranjos no esqueleto carbônico. A observação de vários produtos isoméricos é um forte argumento sugerindo a formação de um intermediário, C<sup>+</sup>.

<sup>1</sup> Trabalho traduzido para o português por L.C.A. Barbosa, D.P. Veloso, Química Nova **17**, 68 (1994)

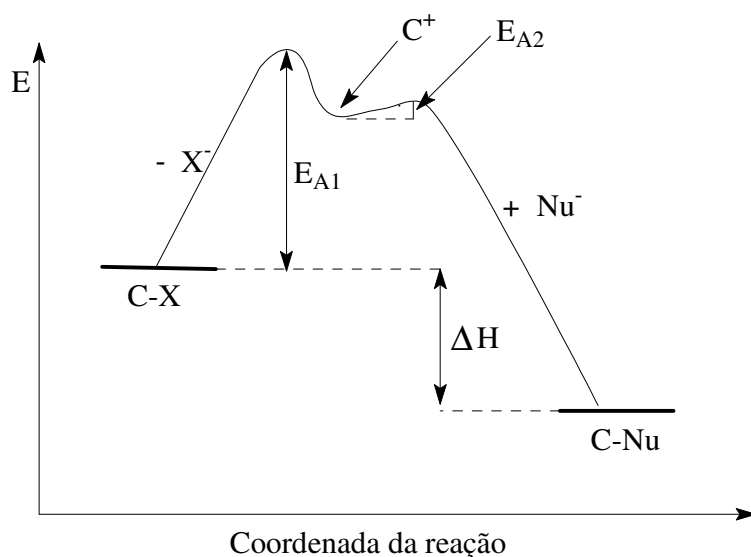


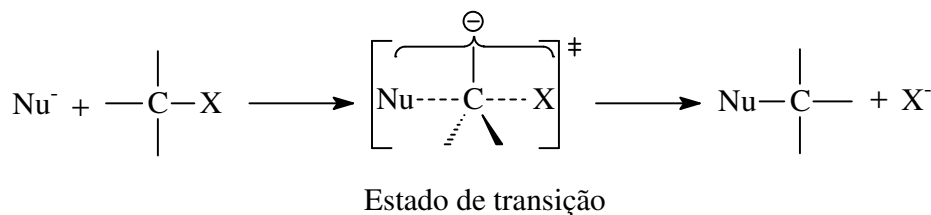
Figura 1. Diagrama de energia da reação  $S_N1$ .  $E_A$  (ou  $\Delta H^\ddagger$ ) = energia de ativação;  $\Delta H$  = entalpia da reação (neste exemplo: exotérmica);  $C^+$  = carbocátion intermediário.

Conforme representado no gráfico acima o intermediário  $C^+$  corresponde a um leve mínimo no perfil energético da reação. A sua formação requer a alta energia de ativação  $E_{A1}$ , portanto representa a etapa mais lenta do processo. Como ela depende unicamente do reagente  $C-X$  a reação é chamada **monomolecular** ou simplesmente  **$S_N1$**  (recomendação da IUPAC:  $D_N+A_N$ ).

Já a segunda etapa da reação, o ataque do nucleófilo ao carbocátion, é mais rápida, simplesmente porque a energia de ativação  $E_{A2}$  é bem menor do que  $E_{A1}$ . Assim, a cinética do caminho todo depende unicamente da etapa da formação de  $C^+$ , isto é, de  $E_{a,1}$ .

### 1.2.2 Mecanismo sincronizado, $S_N2$

A formação da ligação  $C-Nu$  e a quebra da ligação  $C-X$  ocorrem ao mesmo tempo. A reação passa por um estado de transição, ET, que não pode ser observado diretamente por não ser estável. Ele representa o máximo do perfil energético da reação. As ligações químicas no ET estão em fase de rompimento e formação, respectivamente. Este fato é simbolizado por linhas tracejadas, no esquema abaixo. Assim, evita-se um conflito com regra na qual o carbono, como elemento do 2º período, pode fazer no máximo quatro ligações - comumente feitas pelos quatro orbitais  $sp^3$ .





Esta reação é, portanto, denominada de **S<sub>N</sub>2** ou **bimolecular** porque sua cinética depende de duas moléculas, C-X e Nu<sup>-</sup>, a serem envolvidas na etapa limitante. A recomendação atual da IUPAC para este mecanismo é A<sub>N</sub>D<sub>N</sub>.

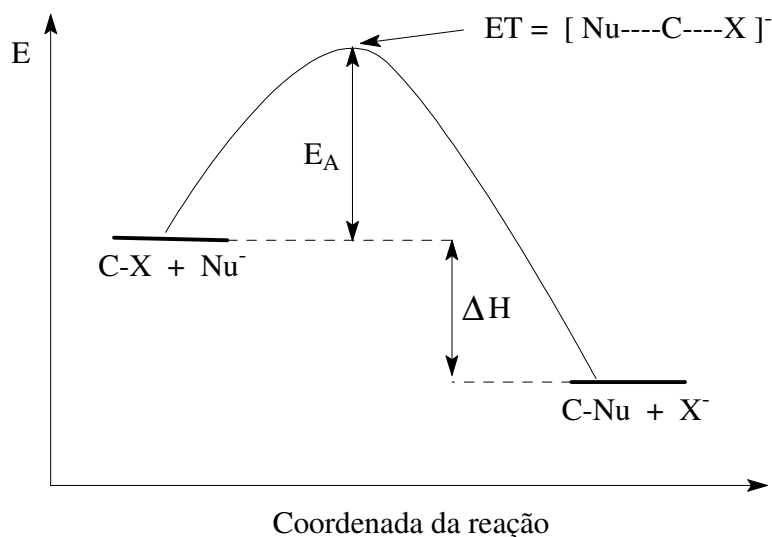


Figura 2. Diagrama de energia da reação S<sub>N</sub>2. ET = estado de transição (= complexo de maior energia).

O processo da formação do complexo ativado do mecanismo S<sub>N</sub>2 envolve uma série de processos dos quais a maioria é endotérmica:

Tabela 1. Contribuições entálpicas aos processos identificados numa substituição bimolecular, S<sub>N</sub>2.

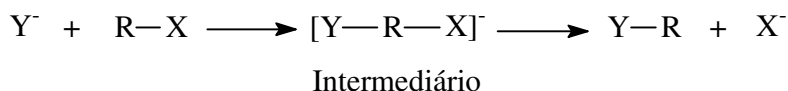
Processo	Termodinâmica
Dessolvatação do nucleófilo Nu <sup>-</sup> (para liberar espaço na sua esfera onde o substrato C-X pode entrar)	fortemente endotérmica
Intensivação do contato entre solvente e nucleófilo X <sup>-</sup> .	exotérmica
Afrouxamento da ligação C-X	endotérmico
Criação da ligação C-Nu	exotérmica
Afastamento do elétron de valência da esfera de Nu <sup>-</sup>	endotérmico
Aproximação do elétron ao abandonador X <sup>-</sup>	exotérmica

A complexidade das contribuições calóricas já deixa supor que o funcionamento da S<sub>N</sub>2 não só depende da natureza do substrato C-X, mas também da nucleofilia da espécie Nu<sup>-</sup>. Além do mais, ambos estão diretamente em contato com as moléculas do solvente, desta forma apresentando mais contribuições energéticas ao percurso da reação. Sob este ponto de vista se entende porque especialmente o primeiro ponto da tabela acima representa um obstáculo para o mecanismo S<sub>N</sub>2. Solventes próticos e com alta constante dielétrica estabelecem ligações especialmente fortes com o nucleófilo, portanto desfavorecem este mecanismo. De qualquer maneira, a influência da polaridade do solvente na S<sub>N</sub>2 é menos pronunciada do que no mecanismo S<sub>N</sub>1.

### 1.2.3 Mecanismo de adição de Nu<sup>-</sup>, seguido de eliminação de X<sup>-</sup>

Este mecanismo é semelhante ao da S<sub>N</sub>2, porém com duas diferenças marcantes:

- 1) O complexo intermediário realmente existe, ao contrário do ET da S<sub>N</sub>2.
- 2) Ambas as ligações no intermediário, Nu-R e R-X, são inteiras, enquanto no ET da S<sub>N</sub>2 somente valem a metade.



Devido o número limitado de orbitais de valência os elementos do segundo período não podem acomodar mais do que 8 elétrons na sua esfera. O carbono não é capaz de fazer mais de 4 ligações. Portanto, este mecanismo não é observado em moléculas nas quais o heteroátomo X está ligado a um carbono - que é o caso geral em moléculas orgânicas.

Por outro lado, os elementos a partir do período 3, por exemplo, o silício, são capazes de reagir por este mecanismo já que têm orbitais *d* nas suas camadas de valência, podendo receber mais de 8 elétrons. O mecanismo de adição seguido de eliminação também é característico para os complexos dos metais de transição. Um complexo muito importante na síntese orgânica é o catalisador de *Ziegler-Natta* (ver p. 158) no qual o titânio coordena, entre outros ligantes, a olefina a ser polimerizada. Um outro exemplo é o catalisador de *Wilkinson* (ver p. 569), usado para a hidrogenação de olefinas, onde o íon central de ródio coordena o hidrogênio e a olefina, antes de ocorrer adição redutiva à dupla ligação C=C.

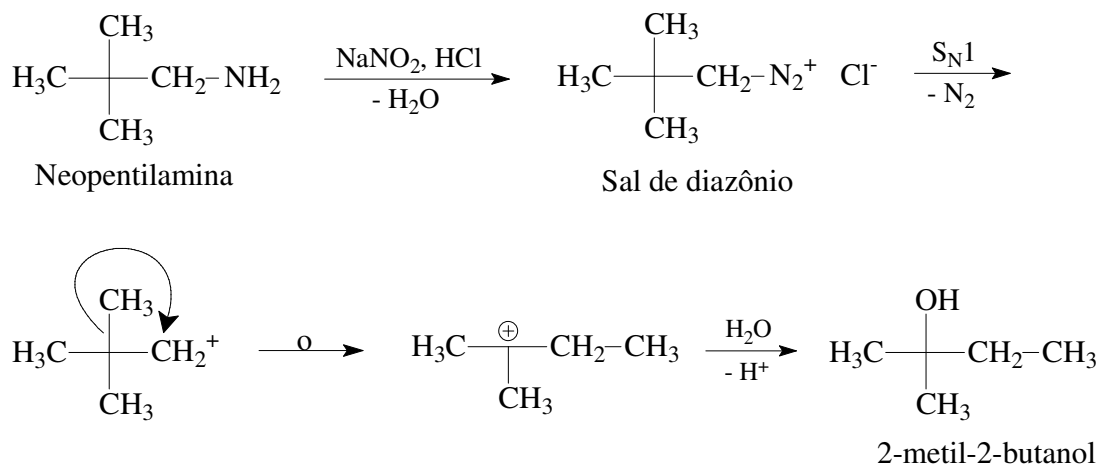
## 1.3 Critérios para distinguir reações S<sub>N</sub>1 e S<sub>N</sub>2

Conforme a discussão no último parágrafo, os únicos mecanismos de substituição a serem discutidos em compostos alifáticos são S<sub>N</sub>1 e S<sub>N</sub>2. A seguir são apresentadas as consequências dos diferentes mecanismos, para a formação do produto C-Nu.

### 1.3.1 Rearranjo de *Wagner-Meerwein* no esqueleto carbônico

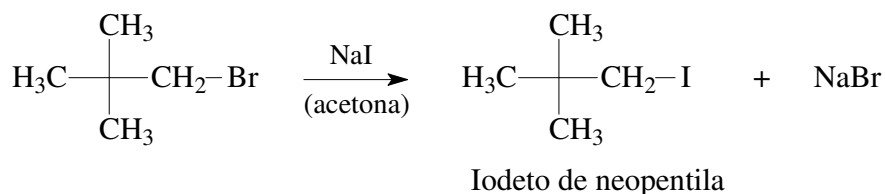
O carbocátion, sendo a característica do mecanismo S<sub>N</sub>1, não é um estado de transição, mas um intermediário real, porém com tempo de vida muito pequeno. Este tempo é suficiente para que ocorram **rearranjos**<sup>2</sup>. A expressão "rearranjo" é usada, em geral, para reações intramoleculares que decorrem em uma parte não-ativada do substrato (ou seja, quando o experimentador foi pegue de surpresa). Em particular os carbocátions podem sofrer rearranjos ao quebrar ligações C-C ou C-H. Isto se manifesta em uma mudança no esqueleto hidrocarbônico do substrato que se deve à migração de uma unidade estrutural junto aos seus elétrons ligantes. A parte movimentada pode ser um hidreto, H<sup>-</sup>, grupos alquilas, R<sup>-</sup> ou arilas, Ar<sup>-</sup>. O exemplo abaixo é um caso onde o carbocátion primário sofre rearranjo, formando o mais estável carbocátio terciário; o grupo em movimento é o metilânion, H<sub>3</sub>C<sup>-</sup>.

<sup>2</sup> É comum utilizar uma flecha reacional com pequeno laço,  $\xrightarrow{\circ}$ , para indicar rearranjos.



Neste exemplo um dos grupos metila está mudando - junto com os elétrons da sua ligação - para o carbocátion primário. A explicação para a formação do carbocátion é o fácil abandono do grupo  $\text{N}_2$ . Uma vez formado, visa estabilizar-se porque um carbocátion primário é energeticamente bastante desfavorável (ver p. 42). Esta substituição leva, de maneira inequívoca, a apenas um produto, o 2-metil-2-butanol.

A observação de rearranjos em substituições é um forte indicativo para o mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}1$ . Ao contrário deste, o esqueleto carbônico fica inalterado no caso de reações  $\text{S}_{\text{N}}2$ , como pode ser visto na reação de *Finkelstein*:



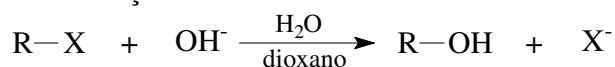
O único produto desta reação é o iodeto de neopentila (= iodeto primário) sugerindo mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2$ . Se a substituição ocorresse pelo mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}1$  seria observado, em analogia ao último exemplo, o 2-iodo-2-metilbutano. Vale ressaltar que a reação de *Finkelstein* representa uma substituição demorada e difícil: a aproximação do nucleófilo  $\text{I}^-$  é dificultada pelo grupo volumoso *t*-butila, em posição  $\alpha$  ao carbono funcional.

### 1.3.2 Cinética de substituição nucleofílica

A velocidade  $v$  da reação pode ser monitorada pelo aumento da concentração do produto, pela formação do grupo abandonador  $\text{X}^-$  ou pelo desaparecimento do substrato  $\text{R-X}$ , ao longo do tempo. O monitoramento do desaparecimento do nucleófilo,  $\text{Nu}^-$ , geralmente não é possível por este ser aplicado em excesso (= mais barato do que o substrato  $\text{R-X}$ ).

$$v = \frac{d[\text{R}-\text{Nu}]}{dt}, \quad v = \frac{d[\text{X}^-]}{dt} \quad \text{ou} \quad v = -\frac{d[\text{R}-\text{X}]}{dt}.$$

Para a reação



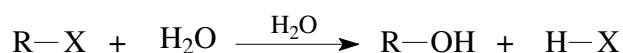
Pode-se formular então, para os dois mecanismos em questão:

$$v_1 = k_1[\text{R-X}], \quad \text{para } \text{S}_{\text{N}}1 \text{ e}$$

$$v_2 = k_2[\text{R-X}][\text{OH}^-], \quad \text{para } \text{S}_{\text{N}}2.$$

Como regra geral, a velocidade de uma reação química que ocorre em várias etapas somente depende da etapa mais lenta. Se a velocidade da reação depende da concentração do íon hidróxido,  $[\text{OH}^-]$  e haleto de alquila  $[\text{R-X}]$  diz-se que a reação segue uma cinética de segunda ordem. Isto é, conforme o dito acima, a característica da  $\text{S}_{\text{N}}2$ , visto que a velocidade depende da concentração das duas substâncias. Se a velocidade depende da concentração apenas do haleto de alquila,  $[\text{R-X}]$ , diz-se seguir uma cinética de primeira ordem que é um argumento para a  $\text{S}_{\text{N}}1$ .

Atenção: a cinética não permite alguma conclusão classificativa em  $\text{S}_{\text{N}}1$  ou  $\text{S}_{\text{N}}2$  quando o nucleófilo está presente em excesso. No extremo o nucleófilo é solvente ao mesmo tempo; daí se fala de **solvólise** (em caso do solvente igual a água, é chamada de hidrólise). Uma hidrólise tem-se, por exemplo, quando um haleto de alquila (desde que sua solubilidade permita) é dissolvido em água, com objetivo de transformá-lo em um álcool.



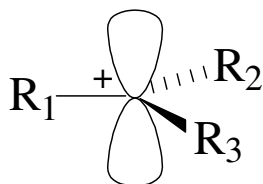
Neste caso não é possível medir as variações na concentração do nucleófilo,  $\text{H}_2\text{O}$ , ou seja, a reação torna-se pseudo-monomolecular. Em outras palavras, um estudo cinético aqui não permite uma distinção entre  $\text{S}_{\text{N}}1$  e  $\text{S}_{\text{N}}2$ .

### 1.3.3 Critério estereoquímico

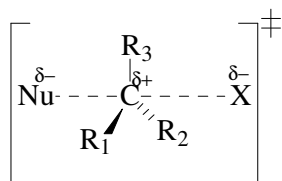
Em muitas moléculas, especialmente aquelas com finalidade farmacêutica, a configuração absoluta no carbono tetraédrico, denotada como **R** ou **S** de acordo com as regras de *Cahn-Ingold-Prelog*<sup>3</sup>, é crucial. Isto significa que o conhecimento do mecanismo da substituição nucleofílica é de suma importância quando ocorre num carbono  $sp^3$  quiral, isto é, num carbono com quatro vizinhos diferentes. A configuração absoluta do produto depende da geometria do composto intermediário ou do estado de transição, como mostrado a seguir.

<sup>3</sup> Um estudo detalhado da estereoquímica e as regras classificadoras encontram-se, por exemplo, em R.T. Morrison, Química Orgânica, tradução de *M. Alves da Silva*, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa **1981**, Cap. 4.

Recorra também ao cap. 3.5.2 deste livro, para conhecer as estratégias da síntese direcionada, estereoespecífica.



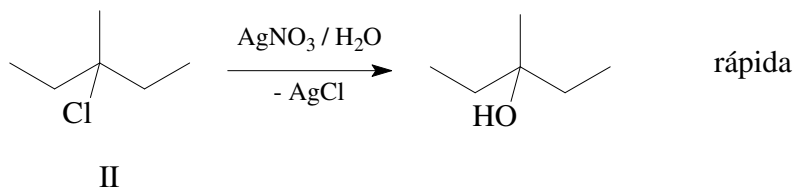
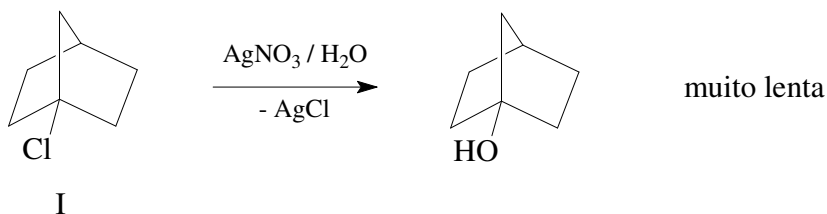
No caso da  $S_N1$  tem-se um carbocátion intermediário cuja geometria é plana, isto é, o carbono positivo efetua suas ligações por orbitais híbridos  $sp^2$ . O nucleófilo pode então atacá-lo pelo lado de cima ou de baixo, com a mesma probabilidade. A consequência é uma mistura racêmica, isto é, uma mistura do produto  $R$  e  $S$  em partes iguais. Substratos que não são aptos a formar um carbocátion, seja por razões eletrônicas ou geométricas, não reagem via  $S_N1$ . Então a geometria plana é um pré-requisito para a ocorrência de carbocátions<sup>4</sup>.



No caso da  $S_N2$  tem-se um arranjo de cinco grupos ao redor do carbono. No esboço ao lado utilizam-se linhas pontilhadas para representar duas “meia-ligações” para não violar a regra do octeto (isto é, no máximo oito elétrons na camada de valência do carbono). O estado de transição possui geometria trigonal bipiramidal que, por sua vez, continua ser um complexo quiral. Na medida que o grupo  $Nu^-$  entra, o grupo  $X^-$  sai, reformando a geometria tetragonal. Em reações  $S_N2$  espera-se, portanto, produtos com estereoquímica definida.

### Reatividade em cabeça de ponte

Em estruturas bicíclicas encontramos a geometria rígida da cabeça de ponte. O carbono nesta posição está fixado pelo esqueleto do substrato. Desta maneira impede o desenvolvimento de qualquer uma das geometrias descritas acima. Como mostrado no cloreto de norbornila (substrato I), a substituição do cloro ocorre  $10^{10}$  vezes mais lentamente do que no 3-cloro-3-metilpentano (substrato II), medido através da velocidade de precipitação de cloreto de prata após reagir com nitrato de prata:



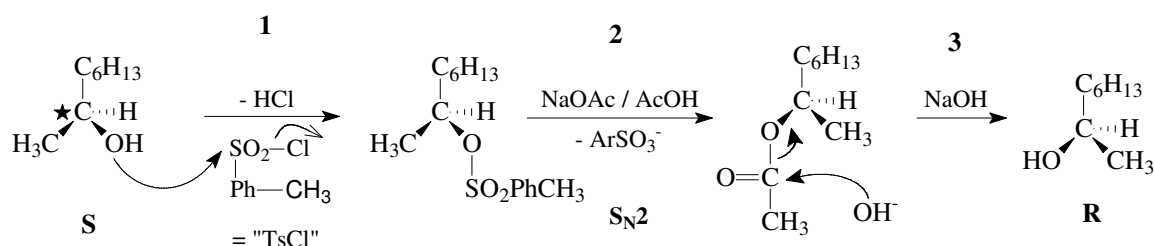
<sup>4</sup> Ao contrário desta afirmação, um intermediário carbânion sempre desvia da geometria plana, pois um par de elétrons não-ligantes ocupa o mesmo volume (ou até mais) do que um átomo. Os intermediários radiculares ficam entre estes extremos: eles podem apresentar geometria plana, porém têm preferência pronunciada para uma geometria tetragonal distorta (ver p. 51).

O esqueleto rígido do grupo norbornila dificulta a transição da geometria tetraédrica (ângulo entre as ligações de aproximadamente  $109^\circ$ ) para a geometria plana ( $120^\circ$ ). Isto torna a reação  $S_N1$  tão lenta que não é importante do ponto de vista preparativo. Igualmente desvantajoso é o ataque do nucleófilo pelo lado de trás do carbono funcional (reação  $S_N2$ ), por causa do impedimento estérico pelo esqueleto carbônico rígido. Uma alternativa mais viável - às vezes a única solução para reações em posição de cabeça de ponte - é uma reação por via radicalar. A degradação de *Hunsdiecker* (ver p. 99) é um bom exemplo.

### Inversão de *Walden* no mecanismo $S_N2$

A reação de substituição nucleofílica bimolecular,  $S_N2$ , inverte a configuração absoluta no centro assimétrico do substrato. Pode ser comparada com a inversão de um guarda-chuva no vento forte, onde o cabo é o grupo abandonador e os raios do guarda-chuva os demais substituintes do carbono. As reações descritas a seguir foram monitoradas no polarímetro e a rotação específica indicou uma completa inversão.

O isômero *S* de octano-2-ol (carbono quiral marcado com \*) mostra uma rotação específica de  $+9,84^\circ$ . Ao reagir-lo com cloreto de toсила (TsCl, ver também p. 32) o grupo hidroxila transforma-se em um bom grupo abandonador e pode ser facilmente substituído, até pelo nucleófilo fraco, acetato. Na terceira etapa o éster é hidrolisado por reação com hidróxido de sódio, formando o isômero óptico com configuração invertida, (*R*)-octano-2-ol ( $\alpha_D = -9,84^\circ$ ). A expressão “inversão de *Walden*” é utilizada para descrever este tipo de reação.

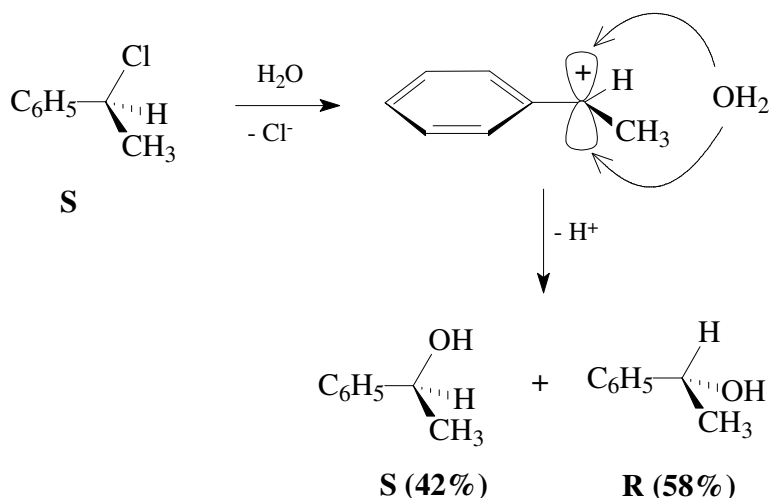


A inversão da configuração no carbono assimétrico do substrato mostrou que o nucleófilo acetato entrou de maneira definida, pelo lado de trás do carbono assimétrico, enquanto o grupo tosilato foi abandonado pela frente (etapa 2). Nas etapas (1) e (3), no entanto, não houve reação diretamente no carbono quiral, mas na hidroxila e na carbonila do acetato, respectivamente. Portanto, as configurações não foram sujeitas a mudanças, nestas etapas.

### Racemização com $S_N1$

Se um substrato contiver apenas um carbono assimétrico, com arranjo definido, então podemos classificar como isômero óptico *R* ou seu antípoda *S*. Os antípodas viram a luz linearmente polarizada pelo mesmo grau, porém em direções opostas. Quando a configuração neste carbono é randômico, então tem-se uma mistura racêmica, isto é, uma mistura com 50% do isômero *R* e 50% do *S*, sendo esta mistura opticamente inativa. O processo que leva a uma perda da atividade óptica então é chamado de racemização. É isso que acontece numa substituição monomolecular,  $S_N1$ .

Na hidrólise do (*S*)-1-cloro-1-feniletano, (oticamente ativo) ocorre racemização ( $S_N1$ ) com a formação de um ligeiro excesso do isômero *R*, mostrando um leve grau de inversão de configuração.



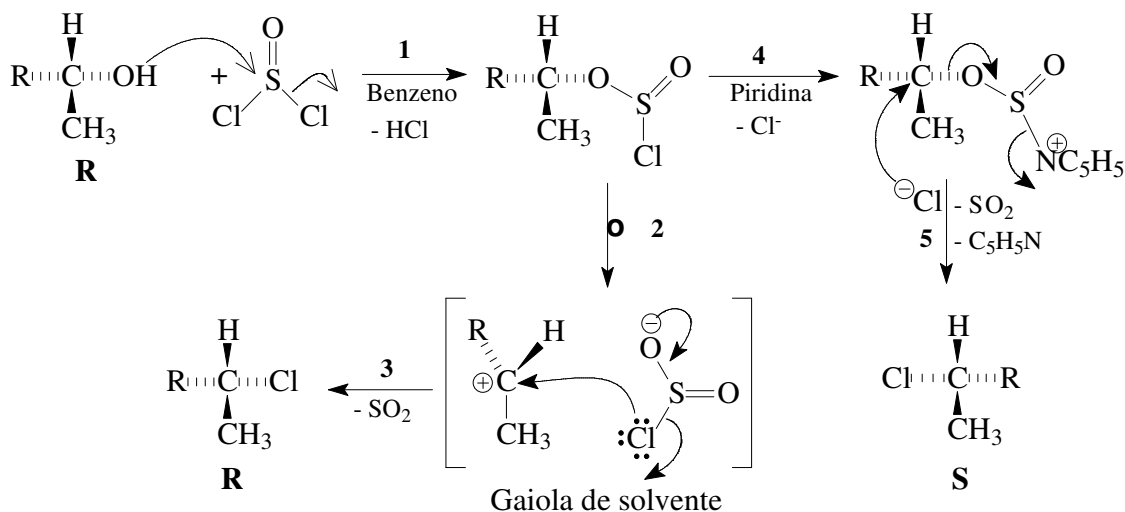
O resultado desta substituição pode ser explicado com a formação prévia do carbocátion, seguida pela entrada do nucleófilo, neste caso a água que está presente em excesso. Evidentemente, o carbocátion secundário é estabilizado por ressonância em que entra com seu vizinho, o grupo fenila. O pequeno excesso do isômero *R* é uma consequência da gaiola de solvente em volta do substrato que estabiliza o carbocátion. Exatamente esta ambivalência da água, sendo solvente polar (favorecendo  $\text{S}_{\text{N}}1$  com racemização) e nucleófilo (ataque por trás via  $\text{S}_{\text{N}}2$  implicando inversão) explica o leve excesso da forma invertida, o isômero *R*. Todavia, a grande perda em pureza óptica justifica a classificação desta substituição como  $\text{S}_{\text{N}}1$ <sup>5</sup>.

### 1.3.4 Desvio da regra geral: substituição com retenção da configuração

Substituição intramolecular,  $\text{S}_{\text{N}}\text{i}$ , transformando o abandonador em um nucleófilo bidentado.

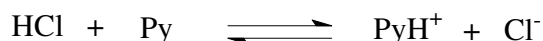
Embora a reação apresentada abaixo tenha cinética de segunda ordem,  $v_2 = k_2[\text{R-OH}][\text{SOCl}_2]$ , ela acontece sob retenção da configuração. No mecanismo de reação  $\text{S}_{\text{N}}\text{i}$  (caminho  $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ ; recomendação da IUPAC:  $\text{D}_{\text{N}} + \text{A}_{\text{N}}\text{D}_{\text{e}}$ ) uma parte do grupo abandonador ataca o carbono funcional do substrato, descolando do resto do grupo abandonador. Isto pode ser visto como rearranjo (ver definição na p. 16) dentro do complexo intermediário.

<sup>5</sup> A possibilidade de se tratar de uma  $\text{S}_{\text{N}}2$ , porém com apoio de grupo vizinho (ver p.25), pode ser excluída: ao trabalhar com pequena quantidade de água observa-se racemização total, em vez de inversão da configuração, esperada para este caso.



A reação de alcoóis com cloreto de tionila é o exemplo mais importante deste mecanismo, pois a formação de haletos de alquila em benzeno ocorre com retenção de aproximadamente 70%. Na primeira etapa ocorre formação de clorossulfito de alquila (que pode ser isolado) seguido pela sua dissociação (etapa 2) em um par de íons intimamente associados. Na terceira etapa se inverte o papel do abandonador, para o novo nucleófilo. Ocorre então o ataque do cloro pela frente do carbocátion, já que é mais fácil para o nucleófilo bidentado, SO<sub>2</sub>Cl<sup>-</sup>, executar uma pequena rotação em si mesmo do que uma migração para o lado traseiro do carbocátion.

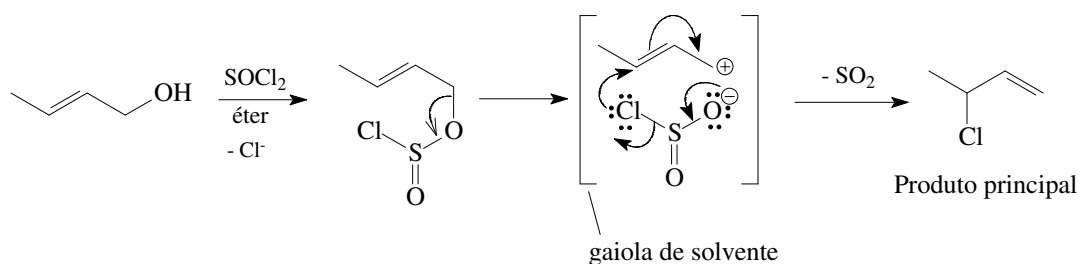
Esta explicação é coerente com a observação de inversão da configuração quando esta síntese é realizada em piridina (caminho 4 → 5), em vez de benzeno. Piridina é um solvente mais polar do que benzeno, então apoia a formação de íons "soltos". Além disso, a piridina atua como solvente e base ao mesmo tempo, então neutraliza o ácido clorídrico, liberado pela reação entre o álcool e o cloreto de tionila.



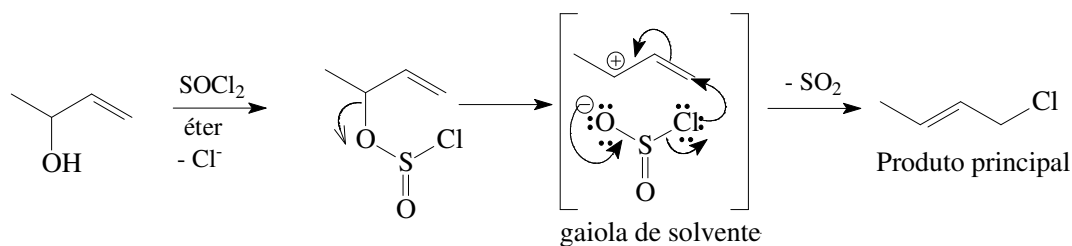
Na quarta etapa a piridina reage com o clorossulfito de alquila, liberando Cl<sup>-</sup>. Na quinta etapa o Cl<sup>-</sup> ataca o substrato pelo lado de traz produzindo o haleto de alquila com inversão de configuração. A formação do carbocátion (como foi o caso na etapa 2), por sua vez um processo energeticamente menos favorável, deixa de acontecer neste caso.

Mais complexa é a situação em substratos nos quais o grupo a ser substituído se encontra em posição alílica (ver também p. 47). Neste caso tem-se um mecanismo S<sub>N</sub>i acompanhado por isomerização alílica. Este mecanismo é observado, por exemplo, em buta-2-eno-1-ol e buta-3-eno-2-ol. Estes alcoóis dão 100% de rearranjo alílico quando tratados com cloreto de tionila em éter.



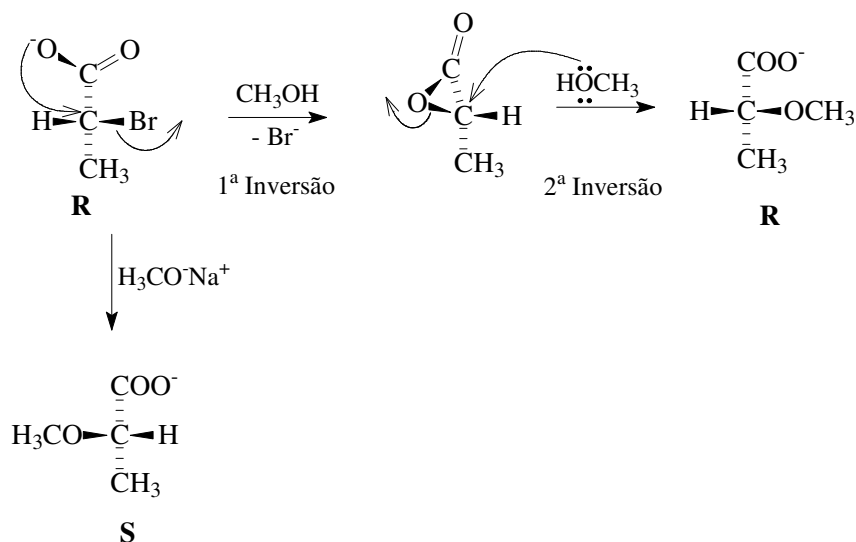


ou



### Retenção com a participação de grupos vizinhos

Ao agitar (*R*)- $\alpha$ -bromopropionato em metanol, o (*R*)- $\alpha$ -metoxipropionato é formado sob completa retenção da configuração. Esta reação ocorre sob dupla inversão de configuração, com a participação de grupo vizinho. Note que uma dupla inversão no carbono assimétrico tem como resultado, de maneira inequívoca, uma retenção da configuração.



O grupo carboxilato ( $-\text{COO}^-$ ) posiciona-se do lado de trás do carbono e facilita a saída do bromo, ao atacar com seu oxigênio negativo. O resultado desta etapa é uma lactona (= éster cíclico) de três membros. A substituição ocorreu com inversão de configuração, porém, o fato de o nucleófilo ser parte do próprio substrato faz com que a primeira etapa seja um

processo monomolecular. Como essa primeira etapa é a mais lenta da reação, a cinética desta substituição é de primeira ordem, pois só depende da concentração do substrato. A  $\alpha$ -lactona é bastante instável, devido à alta energia interna do anel de três membros (tensão de *Pitzer*, ver p. 454). Ela reage com facilidade com o nucleófilo - mesmo que este ser fraco, no caso o metanol. Esta segunda etapa também ocorre com inversão de configuração. Resultado final é a manutenção da configuração no produto, com relação à molécula de partida.

Ao tratar, por outro lado, o (*R*)- $\alpha$ -bromopropionato com metóxido de sódio observa-se uma reação consideravelmente mais rápida, seguindo uma cinética de segunda ordem (ver esquema acima: a flecha para baixo). Neste caso o nucleófilo é forte o suficiente (metóxido,  $\text{CH}_3\text{O}^-$ ) para atacar diretamente o carbono positivado e deslocar o bromo no substrato. Em outras palavras: o metóxido não requer apoio do grupo vizinho, carboxilato. Esta é uma reação  $\text{S}_{\text{N}}2$  que leva à inversão de configuração.

Um outro exemplo é a hidrólise do (*R*)- $\alpha$ -bromopropionato, quer dizer, a substituição nucleofílica do grupo -Br pelo grupo -OH. Quando a substituição é realizada sob baixa concentração de íons hidróxido, a velocidade independe da concentração de  $\text{OH}^-$  e o produto formado mostra retenção da configuração. Quando é realizada em alta concentração de íons de hidróxido, observa-se inversão de configuração com substituição direta do bromo pela hidroxila ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ).

#### Quando pode-se esperar um efeito do grupo vizinho?

Honestamente, quem planeja uma síntese orgânica geralmente não conta com a participação de grupos vizinhos. Mas vamos tentar ver este fato do lado positivo: se fosse tudo planejável na síntese orgânica, sem algum momento de surpresa, o desafio para o químico experimental seria pequeno.

O mecanismo do grupo vizinho é muito bem-vindo para explicar a retenção de configuração, pois consiste essencialmente de duas substituições  $\text{S}_{\text{N}}2$ . Além da retenção da configuração a participação do grupo vizinho (também conhecida como "assistência anquimérica"), aumenta muito a velocidade da reação. Isto quer dizer que a reação discutida acima ocorre com velocidade que é extraordinariamente alta para o nucleófilo fraco, metanol.

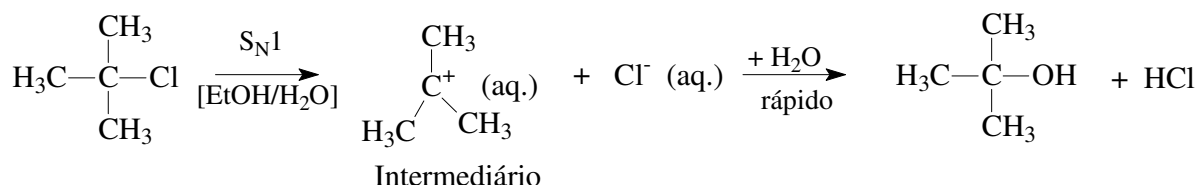
Os grupos vizinhos que podem participar em substituições devem dispor de um par de elétrons não ligantes ou elétrons  $\pi$ , em posição  $\beta$  ao carbono funcional (ou algumas vezes mais afastado).

### **1.3.5 Efeito do solvente**

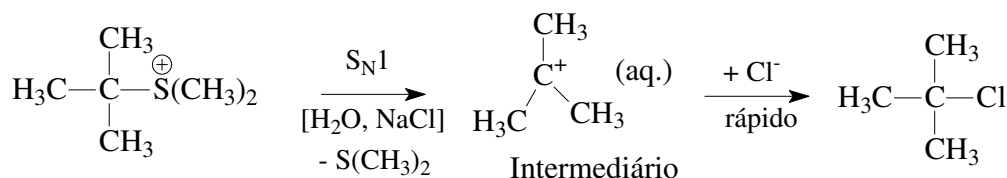
A formação de íons, a partir de um substrato neutro, implica a dissociação heterolítica do substrato que é um processo bastante endotérmico. As energias envolvidas são semelhantes às da dissociação homolítica (ver tabela na p. 60), então na ordem de 200 a 400  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Por isso, um substrato somente sofre dissociação quando os íons formados forem solvatados pelas moléculas polares do solvente, pois cada um destes contatos íon-dipolo é um processo bastante exotérmico, desta forma atenuando a desvantagem energética da quebra heterolítica. Um solvente polar tem alto poder de solvatar íons, então favorece a formação de cargas isoladas; por outro lado, solvente polar atrapalha aquelas reações onde cargas estão sendo compensadas ou deslocalizadas.

Consequências para S<sub>N</sub>1:

A etapa que determina a velocidade da reação é a primeira. Como envolve a formação de cargas em forma de X<sup>-</sup> e R<sup>+</sup> ela é bastante acelerada pelo uso de solventes polares. No seguinte exemplo observa-se uma reação 30.000 vezes mais rápida ao realizá-la em etanol/água 50/50, em vez de etanol 98%.



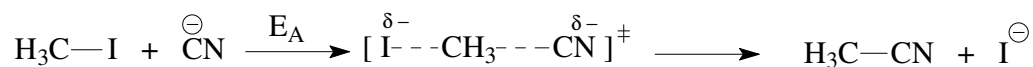
Por outro lado, não é observado efeito do solvente em situações de pura redistribuição de cargas como mostrado na reação abaixo. Nesta o grupo abandonador já possui uma carga positiva.



A primeira etapa é a mais lenta desta reação, pois o carbocátion intermediário reage rapidamente (segunda etapa) com um nucleófilo, sulfeto ou cloreto. Mesmo sendo o solvente de baixa influência sob a velocidade desta S<sub>N</sub>1, a escolha na prática geralmente cai num solvente mais polar, onde substrato e também o nucleófilo são mais solúveis <sup>6</sup>.

Consequências para S<sub>N</sub>2:

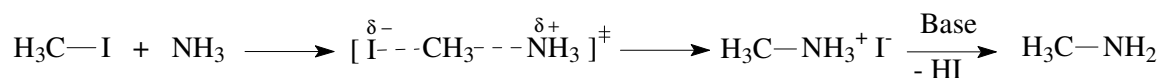
No caso de reações S<sub>N</sub>2 o efeito da polaridade do solvente geralmente é bem menos pronunciado do que na S<sub>N</sub>1. Observa-se até um leve decréscimo na velocidade da substituição, ao aumentar a polaridade do solvente.



No estado de transição, neste exemplo em particular, a carga fica mais bem distribuída do que nos próprios reagentes. Assim, podemos concluir que o estado de transição aproveita menos da solvatação por um solvente polar, do que o próprio nucleófilo, CN<sup>-</sup>, enfim, a energia de ativação aumenta. Além do mais, uma camada de solvente em volta do nucleófilo dificulta a sua aproximação ao substrato. A escolha de um solvente totalmente apolar, no outro extremo, também é ruim, devido à falta de solubilidade do nucleófilo: o cianeto de potássio continua cristalino, no fundo do balão; onde não houver contato entre os reagentes, logicamente não haverá reação.

<sup>6</sup> O rendimento desta reação é limitado por causa da forte concorrência da eliminação β (ver p. 133).

Ao contrário da reação com cianeto, a reação com amônia ( $S_N2$ ) é levemente acelerada por solventes mais polares. Sendo assim, a seguinte reação ocorre rapidamente na presença de água.



### Solventes polares apróticos

Como já mencionado no parágrafo anterior, a viabilidade e velocidade de substituições depende fortemente da compatibilidade das fases, isto é, da solubilidade mútua dos reagentes. Em casos de nucleófilos neutros (por exemplo, aminas ou mercaptanos) é fácil achar condições reacionais sob as quais o substrato orgânico, por sua vez quase sempre lipofílico, entra em contato intenso com o nucleófilo. Praticamente qualquer solvente orgânico satisfaz o pré-requisito de dissolver substrato e nucleófilo.

Já bem mais complicados são os casos com nucleófilos em forma de ânions que são solúveis em água, mas insolúveis em solventes orgânicos. Para estabelecer um contato reativo entre os reagentes é preciso resolver o problema da incompatibilidade das fases.

O método mais simples, de fácil execução e mais barato é o uso de um solvente orgânico que se mistura (em partes) com a água, dissolver o substrato nele e acrescentar tantas gotas de água quanto forem necessárias para dissolver o suficiente do sal que é fonte do nucleófilo. Porém, muitos substratos começam a precipitar-se desde quantidades mínimas de água no sistema. Também a concentração do nucleófilo em solução pode ser insuficiente para estabelecer velocidades reacionais aceitáveis. Assim, a aplicação de sistemas como alcoóis e água é limitada devido a inerentes problemas de compatibilidade dos reagentes.

A seguir será apresentado um outro método de conduzir uma substituição nucleofílica em fase homogênea.

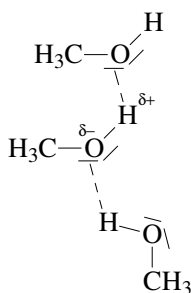
Os **solventes polares apróticos** têm um papel especial em substituições  $S_N2$ , pois aumentam bastante a velocidade destas reações, em comparação com os solventes polares próticos<sup>7</sup>. Para explicar esta diferença é melhor formular a questão: por que o solvente prótico atenua a reatividade do nucleófilo?

Os solventes próticos, embora seu alto poder de solvatação para íons, estabelecem uma ligação intermolecular especial que lhes fornece uma estabilidade extra: a ligação de hidrogênio<sup>8</sup>. Sendo assim, o hidrogênio de uma molécula polar prótica faz uma conexão com outra molécula polar prótica, conforme mostrado pela linha pontilhada no exemplo do metanol. Esta interação, aliás, é responsável pelos altos pontos de ebulição destes solventes:

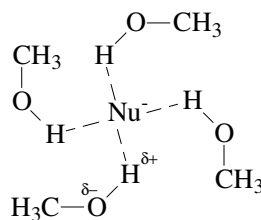
<sup>7</sup> Solventes próticos possuem pelo menos um hidrogênio diretamente ligado a um elemento eletronegativo, tal como oxigênio, nitrogênio ou os halogênios. São exemplos a água, alcoóis, ácido fluorídrico, amônia, aminas primárias e secundárias.

<sup>8</sup> A ligação de hidrogênio é mais fraca e mais comprida do que uma ligação covalente; no gelo os dois valores são de 21 kJ·mol<sup>-1</sup> e 0,176 nm (compare: a ligação O-H covalente tem 463 kJ·mol<sup>-1</sup> e 0,099 nm de comprimento). A ligação de hidrogênio mais forte se acha no ácido fluorídrico, HF.

P.A.Kollman, L.C.Allen, "The theory of the Hydrogen bond", Chem.Rev. **72** (1972) 283-303 ou Comprehensive Inorg.Chem. **1** (1973) 133-138.



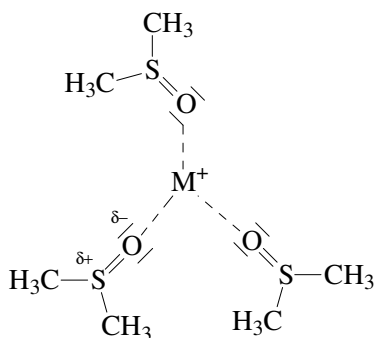
Metanol  
= solvente polar prótico



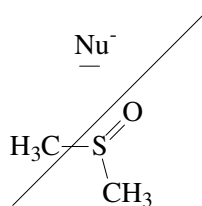
Solução prótica do sal  
contendo o ânion  $\text{Nu}^-$

A ligação de hidrogênio também pode ser estabelecida entre a molécula prótica e um ânion (em geral, onde houver um par de elétrons disponível), proveniente do sal dissolvido neste solvente. Caso este ânion tenha o papel de nucleófilo, a espécie a ser considerada no ataque nucleofílico não é somente  $\text{Nu}^-$ , mas o complexo inteiro  $[(\text{solvente})_x\text{Nu}]^-$ , devido às ligações de H estabelecidas. A necessidade de remover a camada de solvente do redor do nucleófilo, antes da sua reação com o substrato, deixa claro porque uma forte ligação solvente-nucleófilo atrapalha a  $\text{S}_{\text{N}}2$ .

Um solvente polar aprótico, por outro lado, não faz este tipo de ligação - simplesmente por não ter hidrogênio positivado. Significa que o nucleófilo, tanto quanto qualquer outro átomo com par de elétrons não-ligantes, não é fixado por ligações de H. Mesmo assim, podemos constatar solubilidade notável neste tipo de solvente, principalmente pela forte interação com os cátions. Lembre-se: com cada nucleófilo aniônico foi introduzido automaticamente um contra-íon catiônico. Os ânions então ficam sem notável interação com o solvente, mas apenas acompanham o seu cátion (atração de *Coulomb*). Diz-se que neste tipo de solvente os ânions são "nus" e, portanto, especialmente reativos no sentido de nucleófilos.



Complexo entre DMSO  
= solvente polar aprótico  
e um cátion



Não há ligação direta entre  
DMSO e o ânion  $\text{Nu}^-$

O redor do carbono central do estado de transição da  $\text{S}_{\text{N}}2$  é bastante apertado, como já vimos na p. 14. O nucleófilo deve ser pequeno o suficiente, para achar acesso ao carbono central. Por isso, nucleófilos menos solvatados (= menores) são mais poderosos do que

nucleófilos firmemente envoltados por moléculas de solvente. O resultado é um aumento da velocidade da  $S_N2$ .

Exemplo: Síntese de nitrilas segundo Kolbe.

Na reação de cloreto de benzila com cianeto de sódio em dimetilsulfóxido (DMSO,  $(CH_3)_2S=O$ ), o ânion cianeto não é fortemente solvatado pelo DMSO. Isto torna o cianeto um nucleófilo especialmente reativo, levando a um excelente rendimento.



A mesma reação quando realizada em etanol e água é muito devagar, além de produzir o cianeto de benzila em baixos rendimentos devido à formação de subprodutos da solvólise, tais como álcool benzílico e benzil etil éter, em quantidades apreciáveis.

Os solventes polares apróticos bastante utilizados em síntese orgânica são (em parêntese a abreviação mais comumente usada):

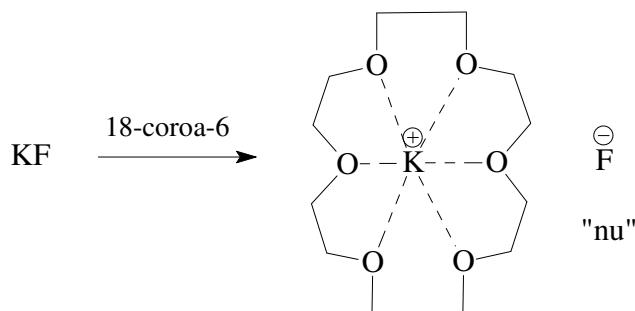
- Dimetilsulfóxido (DMSO)
- Dimetilformamida (DMF);  $(CH_3)_2NCHO$
- Acetona,  $(CH_3)_2C=O$  <sup>9</sup>
- Tetraidrofurano (THF)
- Éter de 18-coroa-6 (solvente específico para  $K^+$  e  $NH_4^+$ ),
- Acetonitrila (MeCN),  $CH_3CN$ ,
- N-metilpirrolidona (NMP)
- Hexametiltriâmina de fósforo (HMPT ou HMPA),  $[(CH_3)_2N]_3P=O$ .

Substâncias contendo átomos de oxigênio em grandes anéis são chamados de éteres de coroa. Estes éteres têm a propriedade de formar complexos estáveis com cátions metálicos e amônio,  $NH_4^+$ . A predileção do éter de coroa para um certo tipo de íon depende do tamanho do anel: é ótima quando o volume do próprio cátion mais as ligações  $\pi$  do complexo cabem perfeitamente na cavidade do éter cíclico.

Os éteres de coroa são usados para aumentar a velocidade de reações onde, por exemplo,  $Nu^-$  é o fluoreto. Um sal do tipo KF é convertido por 18-coroa-6 em um novo sal cujo ânion continua o mesmo ( $F^-$ ), mas onde o cátion é uma espécie muito maior, com a carga positiva espalhada em um grande volume. Em outras palavras: a polaridade exercida pelo cátion é reduzida. Isto torna o complexo do fluoreto de potássio solúvel na maioria dos solventes orgânicos, enquanto o poder nucleofílico do fluoreto permanece alto.

<sup>9</sup> A acetona, embora do seu grande parentesco estrutural ao DMSO, é muito mais reativa do que o mesmo. Isto se deve a um equilíbrio "ceto-enólico", detalhadamente discutido na p. **Erro! Indicador não definido.**, que envolve uma mudança do hidrogênio do grupo metila, para o oxigênio. Sendo assim, muitos autores não classificam a acetona como um solvente aprótico. Pela mesma consideração, isto é, a mobilidade dos hidrogênios do grupo metila, a utilidade da acetona, da acetonitrila e especialmente do nitrometano como solventes universais, é bastante diminuída.

Não se usam os éteres de coroa como solventes principais porque são caros e bastante tóxicos. Portanto, são usados em quantidades catalíticas (cerca de 1% do volume), enquanto o solvente principal é um orgânico barato e comum. Reações de substituição com KF que não andam em solução aquosa, são facilmente executadas em solvente orgânico na presença de 18-coroa-6.



Atenção: o reagente conforme descrito na síntese de *Kolbe* deve ser manuseado com o máximo de cuidado. O cianeto é muito venenoso e uma vez dissolvido em DMSO pode penetrar a pele com facilidade. Solventes polares apróticos - mesmo aqueles de baixa toxicidade - devem ser manuseados com luvas de proteção!

#### Catálise de transferência das fases

Um problema principal com que o experimentalista tem que lidar nas substituições é a solubilidade diferenciada dos reagentes: enquanto o substrato a ser substituído geralmente é hidrofóbico, o nucleófilo muitas vezes é introduzido em forma do seu sal, por sua vez hidrofílico. Desta forma deve-se achar condições reacionais que satisfazem as solubilidades exigidas de ambos os reagentes. Com os éteres de coroa já conhecemos uma possibilidade de compatibilizar o sistema reacional. Porém, estes éteres são caros e seu manuseio difícil. Uma outra proposta de mobilizar e compatibilizar os reagentes (ver p. 24) foi a execução em um solvente que se mistura com água (álcool, acetona,...) e adicionar somente tanta água quanto se precisa para dissolver o suficiente do sal que fornece o nucleófilo. Embora este método seja extremamente simples e barato, seu funcionamento na prática é muitas vezes limitado, devido à baixa solubilidade que continua para um dos reagentes.

Outros solventes adequados para a reação  $S_N$  podem ser de natureza prótica (por exemplo, etilenoglicol, alcoóis) ou polar-aprótica, conforme apresentado no último parágrafo (DMSO, DMF, THF, dietilenoglicol dimetiléter “diglime”,...). Especialmente os últimos têm a desvantagem de ter altos pontos de ebulição o que dificulta sua remoção destilativa, na etapa de purificação do produto.

A **Catálise de Transferência das Fases** (CTF <sup>10</sup>) é apresentada como alternativa - em muitas situações a primeira escolha - para executar uma substituição nucleofílica. Por incrível que pareça, não é necessário compatibilizar as fases da mistura reacional, orgânica e aquosa. A CTF viabiliza a reação num sistema bifásico! Este método oferece,

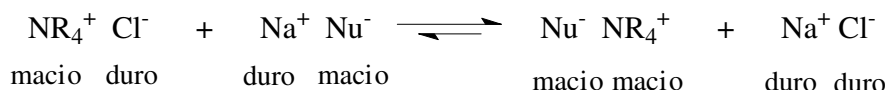
<sup>10</sup> Na literatura inglesa referida como PTC, ver *E.V. Dehmlow*, Phase Transfer Catalysis, Verlag Chemie, Weinheim 1980.

especialmente, vantagens em reações na escala industrial, ou seja, onde se trabalha com volumes acima de 100 litros.

O princípio de funcionamento são moléculas neutras ou cátions que, devido à sua estrutura molecular, são compatíveis tanto com a fase apolar quanto com a polar ("anfifilia"). Estas espécies agem como veículo para um dos reagentes, geralmente para o nucleófilo e o grupo abandonador, que são transportados com sua ajuda de uma fase distinta para a outra fase. O sistema reacional continua então heterogêneo ou bifásico, isto é, o substrato fica dissolvido na fase apolar e o nucleófilo na fase aquosa ou até sólida, em forma do sal puro.

Como veículo podem ser usadas moléculas que têm uma parte lipofílica e uma parte hidrofílica. Um exemplo deste tipo já conhecíamos, com os éteres de coroa e outros éteres do tipo "diglime". Claramente, os pares de elétrons livres dos oxigênios são compatíveis com a fase polar, enquanto os grupos metilenos são de natureza apolar. Estas substâncias carregam um nucleófilo indiretamente: eles prendem o cátion e o nucleófilo aniônico o segue, formando um par de íons,  $[(\text{éter})_x\text{M}^+] \text{X}^-$ . A situação é a mesma já discutida no capítulo anterior, nos solventes polares apróticos, isto é, o ânion é "nu".

Os catalisadores CTF mais comuns, no entanto, são aqueles que são de estrutura com cabeça polar e cauda apolar. O tipo mais comum destes é o ânion de ácidos graxos que todo mundo conhece como "sabão" - substância que compatibiliza a gordura do prato da refeição com a água da pia. Para fim de catalisar uma reação  $\text{S}_\text{N}$  foram aprovados especialmente os sais quaternários de amônio,  $\text{NR}_4^+$ , enquanto pelo menos um dos grupos alquilas R seja uma cadeia carbônica mais comprida (5 a 12 carbonos). Eles carregam diretamente o ânion nucleofílico, caso se empregue o sal  $\text{NR}_4^+ \text{Nu}^-$ . De acesso mais fácil e mais barato, porém, é o emprego do sal de álcali do nucleófilo e o cloreto (ou bissulfato,  $\text{HSO}_4^-$ ) do sal de amônio. Neste caso forma-se o catalisador ativo *in situ*:



A facilidade com que um ânion pode ser transportado ou extraído para a fase orgânica, em forma do seu sal quaternário de amônio, anda aproximadamente paralela com a sua polarizabilidade (= "maciez", ver também p. 37):



O sal  $\text{NR}_4^+ \text{Nu}^-$  agora é compatível com a fase orgânica, penetra nela e reage com o substrato R-X. Após a reação  $\text{S}_\text{N}$  forma-se um novo par de íons móvel, esta vez  $\text{NR}_4^+ \text{X}^-$  que volta à fase polar onde  $\text{X}^-$  será recebido pelo solvente e trocado por  $\text{Nu}^-$ , para induzir um novo ciclo de transporte. Como um íon de amônio quaternário faz muitos destes ciclos, então basta adicionar quantidades catalíticas na mistura reacional. Logicamente a CTF funciona melhor quando o abandonador  $\text{X}^-$  é mais duro (isto implica, hidratação mais fácil) do que o nucleófilo  $\text{Nu}^-$ . Isto ajuda tanto no afastamento de  $\text{X}^-$  do complexo  $\text{NR}_4^+ \text{X}^-$  quanto a entrada do sal  $\text{NR}_4^+ \text{Nu}^-$  num novo ciclo de transporte em direção à fase apolar. Portanto, uma  $\text{S}_\text{N}$  sob CTF funciona melhor no substrato R-Cl do que em R-Br ou até em R-I.

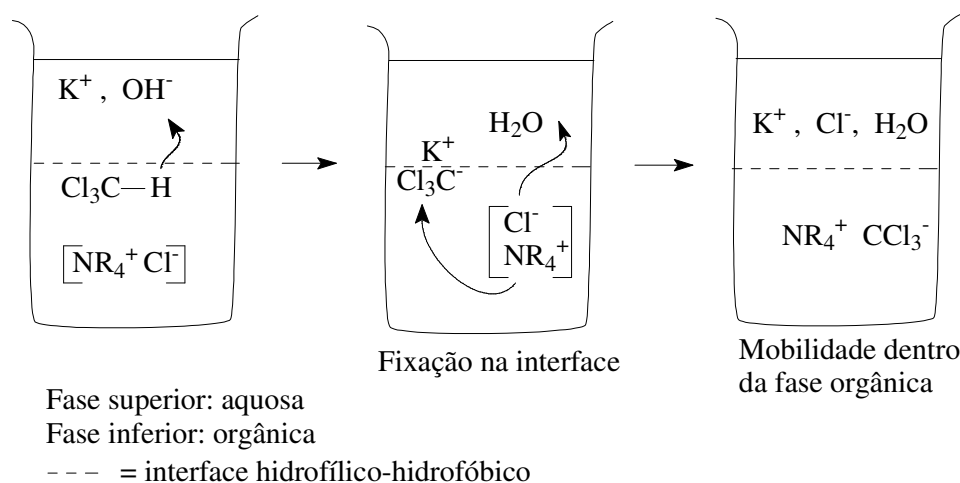
As vantagens principais da CTF são:



- Altos rendimentos em R-Nu,
- Baixas temperaturas, então condições brandas,
- Isolamento do produto e a purificação são confortáveis, pois o produto encontra-se exclusivamente na fase orgânica,
- Uso de solventes baratos (cloreto de metileno, clorofórmio, além da água); não há necessidade de usar solvente anidro,
- Baixa viscosidade, boa processabilidade e fácil agitação da mistura, em qualquer concentração.

Além disso, a CTF facilita bastante as substituições com os importantes nucleófilos alcóxido, tiolato ou até amideto que nas suas formas puras, não são muito estáveis nem comerciais. Enquanto o método clássico prevê sua preparação a partir do álcool, mercaptano e amina, respectivamente, mais uma base muito forte (como butilítio, amideto de sódio ou sódio metálico) em solvente polar anidro, a aplicação de uma CTF permite o manuseio confortável e seguro, em álcali aquoso. Tão logo o ânion tenha se formado num equilíbrio ácido-base e se encontre perto da interface polar-apolar, o cátion de amônio quaternário o retira irreversivelmente do equilíbrio, isto é, o carrega para a fase orgânica onde reage com o substrato R-X. Isto funciona, apesar do equilíbrio ácido-base da formação de Nu<sup>-</sup> ser bastante desvantajoso.

Uma aplicação desta técnica é a desprotonação do clorofórmio, Cl<sub>3</sub>CH, por sua vez um ácido bastante fraco, estabelecida em KOH 40% na presença de NR<sub>4</sub><sup>+</sup>.

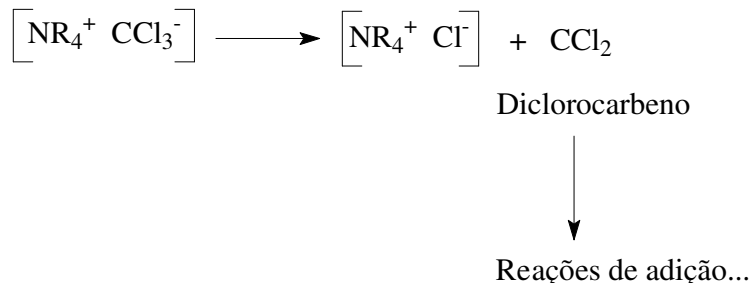


*Figura 3. Princípio do funcionamento da CTF. Note que, embora esse esboço sugerir uma interface plana e quieta, na realidade um sistema com CTF é fortemente agitado. A área interfacial assim aumenta bastante, e então a velocidade da reação.*

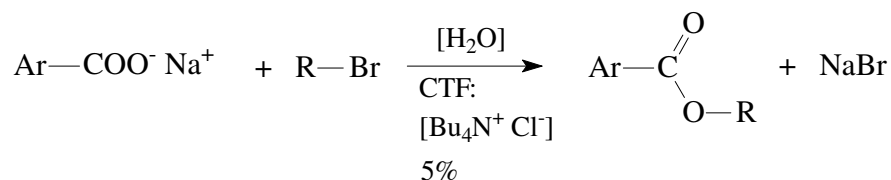
Quando uma molécula de clorofórmio se encontra na interface ela pode ser desprotonada. Na ausência de um CTF iria permanecer na interface, em forma de um par de íons, Cl<sub>3</sub>C<sup>-</sup> K<sup>+</sup>, então inútil para quaisquer aplicações. Na presença de um sal quaternário de amônio, por outro lado, o ânion macio Cl<sub>3</sub>C<sup>-</sup> é transportado livremente ao interior da fase orgânica onde pode executar a reação com R-X.

Aliás, o ânion Cl<sub>3</sub>C<sup>-</sup> não é somente útil como nucleófilo, mas também é apto a perder um cloreto formando diclorometileno ou diclorocarbênio, CCl<sub>2</sub>, um intermediário altamente

reativo que pode reagir dentro da fase apolar (para as reações de adição do  $\text{CCl}_2$ , recorra ao cap. 3.5.1):



Um segundo exemplo prático da CTF é a formação do éster, a partir do haleto, sulfato ou sulfonato de alquila e um carboxilato (este é um caminho reacional incomum; para a síntese regular de ésteres, recorra ao cap. 5.2.1):



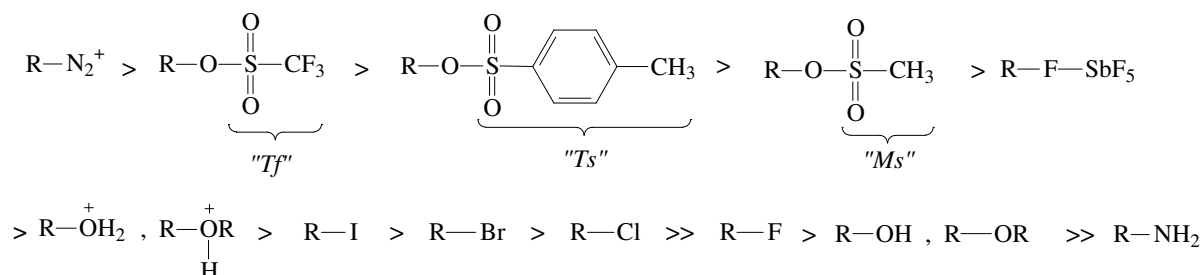
Os ésteres do ácido benzóico, por exemplo, podem ser preparados por este método, usando uma solução aquosa de benzoato e o brometo de alquila, duas fases que não se misturam e logicamente não reagem. Já com a adição de 5 % de cloreto de tetrabutilamônio se consegue o éster com rendimentos razoáveis a bons. O funcionamento desta síntese por este caminho foi comprovado por marcação com  $^{18}\text{O}$ , que mostrou que ambos os oxigênios no éster são provenientes do carboxilato (muito pelo contrário da esterificação padrão, onde um dos oxigênios provém do álcool).

### 1.3.6 Influência do grupo abandonador

A qualidade do grupo abandonador  $\text{X}^-$  é de suma importância numa substituição  $\text{S}_{\text{N}}1$ , como já visto no exemplo reacional na p. 16. Mas também a  $\text{S}_{\text{N}}2$  não funciona bem quando o abandonador for ruim.

Independente do mecanismo da substituição pode-se afirmar que o substrato  $\text{R-X}$  reage mais rapidamente quando o abandonador  $\text{X}^-$  for estável (alguns exemplos de abandonadores típicos já foram apresentados na p. 12). Como o grupo abandonador sempre tem um par de elétrons não-ligante, ele representa ao mesmo tempo uma base. Sendo assim, a qualidade de  $\text{X}^-$  como grupo abandonador pode ser estimada através da acidez do composto  $\text{H-X}$ : mais ácido o  $\text{H-X}$ , melhor o abandonador.

A seguinte sequência contém os substratos em ordem decrescente de reatividade em reações de substituição de acordo com o grupo abandonador:



São indicadas as abreviações comumente usadas para os grupos abandonadores trifluorometilsulfonato ("triflato" ou *Tf*), toluenossulfonato ("tosilato" ou *Ts*) e metilsulfonato ("mesilato" ou *Ms*). Os reagentes utilizados para o preparo destes grupos abandonadores são *TfCl*, *TsCl* ou *MsCl*, disponíveis comercialmente ou podem ser produzidos em laboratório a partir de procedimentos relativamente simples.

É importante saber que existem métodos para transformar um abandonador ruim em um abandonador bom - ou até excelente. A seguinte tabela resume os métodos mais utilizados para ativar o grupo funcional X.

Compare também os métodos de ativação do abandonador mais recentes, via organofosforados, especialmente a reação de *Appel* (formação do cloreto a partir de um álcool, p. 705) e a ativação de *Mitsunobu* (transformação de um álcool em cátion alcóxifosfônio, p. 706).

Tabela 2. Estratégias de ativação do grupo abandonador

Grupo X original	Reagente	Substrato ativado	Abandonador
-OH (alcoóis)	<i>TsCl</i> , <i>TfCl</i> , <i>MsCl</i>	R-OTs, R-OTf, R-OMs	TsO <sup>-</sup> , TfO <sup>-</sup> , MsO <sup>-</sup>
	H <sup>+</sup> (ácido de Brønsted)	R-OH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	H <sub>2</sub> O
	SOCl <sub>2</sub> , PCl <sub>3</sub> (ver Figura 4)	R-OSOCl, R-OP(OR) <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub> , H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub>
-OR' (éteres)	H <sup>+</sup> (ácido de Brønsted)	R <sup>+</sup> -OHR'	R'-OH
-F (fluoretos)	SbF <sub>5</sub> , SiF <sub>4</sub> (só em solventes apróticos)	R-FSbF <sub>5</sub> , R-FSiF <sub>4</sub>	SbF <sub>6</sub> <sup>-</sup> , SiF <sub>5</sub> <sup>-</sup>
-NH <sub>2</sub> (aminas)	NaNO <sub>2</sub> + H <sup>+</sup>	R-N <sub>2</sub> <sup>+</sup>	N <sub>2</sub>
	Quaternização por CH <sub>3</sub> I (atenção: concorrente eliminação, ver p. 140)	R-NMe <sub>3</sub> <sup>+</sup>	NMe <sub>3</sub> (remover por destilação)

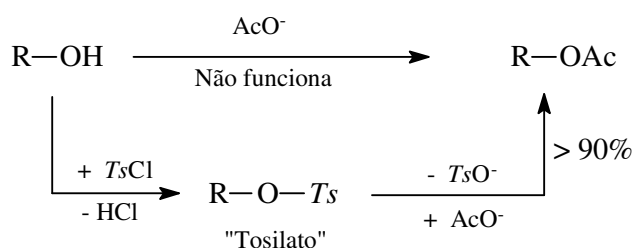
Os seguintes exemplos ilustram a importância preparativa da ativação do grupo abandonador.

#### Substituição nucleofílica em alcoóis

O método mais importante de ativar o grupo -X = -OH é por *TfCl*, *TsCl* ou *MsCl*, formando os ésteres sulfônicos R-OTf, R-OTs ou R-OMs, respectivamente. Podemos

concluir que os ânions triflato  $TfO^-$ , tosilato,  $TsO^-$  e mesilato  $MsO^-$ , são bastante estáveis, já que seus ácidos correspondentes são muito fortes. Para a maioria das substituições em alcoóis basta uma ativação do grupo hidroxila pelo grupo  $Ts$ . Somente em casos de rendimentos baixos se usa o reagente mais caro  $TfCl$  que torna o substrato ainda mais reativo do que o tosilado (cerca de 30.000 vezes mais). O uso de  $TsCl$  é a estratégia mais frequentemente adotada para a substituição da hidroxila em alcoóis.

No exemplo abaixo é mostrada a substituição da hidroxila por acetato, via formação do tosilato. A síntese do éster poderia ser realizada também por acetilação com anidrido acético ou cloreto de acetila na presença de piridina (ver cap. 5.3), mas não funciona via ataque direto do nucleófilo acetato (= fraco), ao substrato álcool.



As demais estratégias de ativar os alcoóis incluem a transformação em cloreto de alquila, usando  $SOCl_2$ ,  $PCl_3$  (ver quadro de vista geral, no anexo 2 do livro), às vezes simplesmente  $HCl$  concentrado. Note que o cloreto alifático é bem mais reativo no sentido de  $S_N$ , do que um álcool. Igualmente importante é a ativação do grupo hidroxila por ácidos fortes ( $HCl$ ,  $H_2SO_4$ ,  $H_3PO_4$ ,...), gerando o bom grupo abandonador,  $H_2O$ .

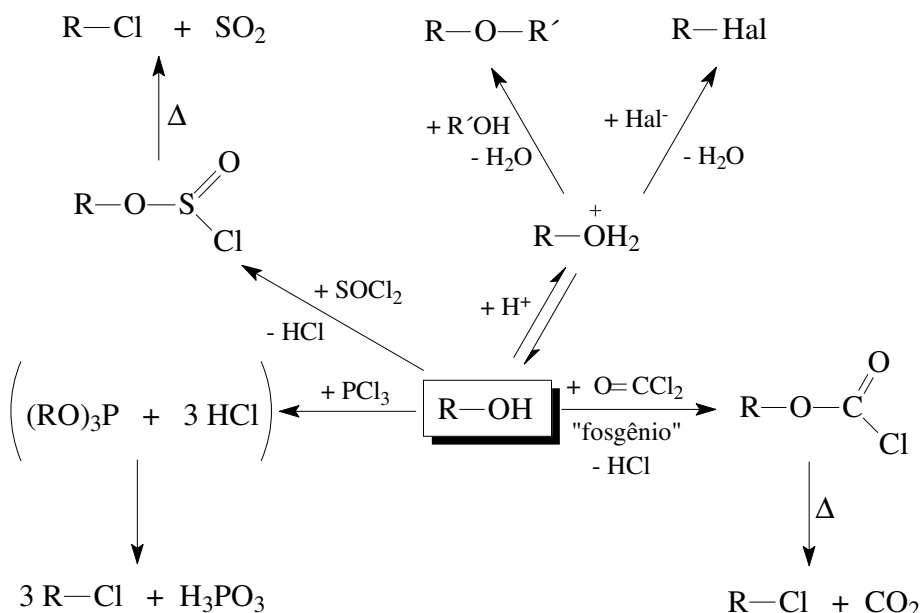


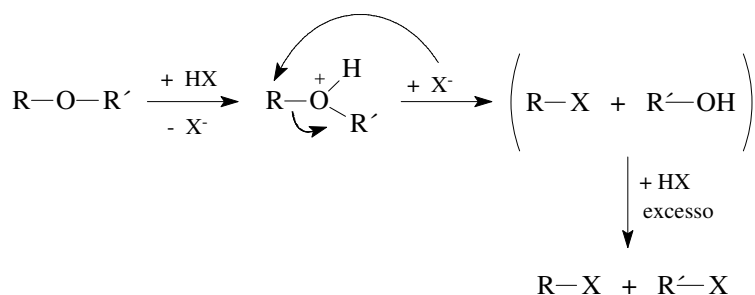
Figura 4. Alguns métodos de aumentar a reatividade de alcoóis, no sentido de  $S_N$ .

### Substituição nucleofílica em éteres

Em geral os éteres são substâncias bastante inertes, enquanto em contato com meios neutros ou básicos <sup>11</sup>. Por outro lado, a presença de ácidos fortes (HI, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, BF<sub>3</sub>, etc) pode levar à decomposição dos éteres por substituição.

Explicação: o grupo alcóxido, R'O<sup>-</sup>, é um péssimo abandonador, enquanto o álcool R'OH é estável e, portanto, um bom abandonador. A protonação no oxigênio do éter R-O-R' gera então um bom grupo abandonador e possibilita a entrada de um outro nucleófilo. O nucleófilo que entra no carbono do grupo R é, na maioria das vezes, o próprio ânion do ácido que se usou para a ativação do abandonador.

Atenção: tanto R quanto R' são carbonos que podem receber o nucleófilo. Portanto, na prática se aplica este tipo de síntese somente em éteres simétricos (R = R'), para evitar uma mistura de produtos.

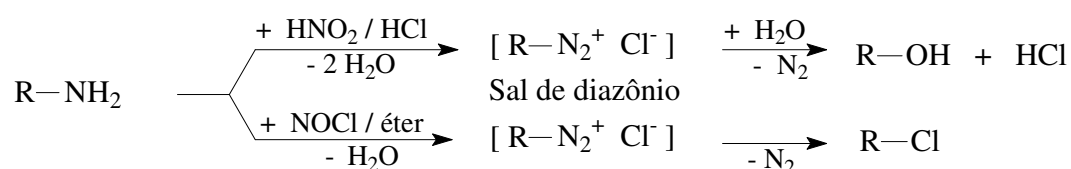


O ácido iodídrico, HI, é um excelente reagente para quebrar a ligação C-O-C de éteres, pelos seguintes motivos:

1. HI é um ácido muito forte (mais forte do que HCl ou HBr), portanto excelente para protonar o oxigênio do éter.
2. I<sup>-</sup> é um bom nucleófilo em ambiente aquoso (ver explicação na p. 40).

### Substituição nucleofílica em aminas

A ativação de aminas é igualmente imprescindível, pois o amideto NH<sub>2</sub><sup>-</sup> é uma base muito forte, então o grupo -NH<sub>2</sub> um péssimo abandonador. Usa-se uma técnica oxidativa: a reação com o nitrosil-cátion, NO<sup>+</sup>. Este, por sua vez, pode ser gerado *in situ*, a partir de nitrito de sódio e HCl meio concentrado. Outro método é o gás NOCl dissolvido em éter:



O mecanismo da formação do sal de diazônio está discutido na p. 281. A grande maioria dos sais de diazônio é instável e decompõe-se com facilidade, liberando N<sub>2</sub> <sup>12</sup>. Os colchetes

<sup>11</sup> Exceção: éteres com tensões internas que aumentam sua reatividade (por exemplo, em epóxidos e oxetanos, que são éteres cíclicos de três e quatro membros, respectivamente).

em volta destes sais no esquema acima devem simbolizar que não é possível isolá-los; tentativas de concentrar ou purificar os sais de diazônio geralmente levam à explosão! Isto significa que a saída de  $N_2$  ocorre logo depois do preparo dos sais de diazônio (temperatura reacional típica: 0 °C). Uma vez solto  $N_2$ , qualquer nucleófilo presente no meio reacional reage com o carbocátion  $R^+$ .

O último exemplo de ativação referido na tabela da p. 32 é a quaternização da amina que pode ser aplicada em aminas primárias, secundárias ou terciárias. Agente de metilação mais usado para este fim é iodeto de metila,  $CH_3I$ . Olhando nesta reação do ponto de vista do reagente  $CH_3I$ , descobrimos que essa síntese é nada mais que uma  $S_N2$ , na qual o iodeto é abandonador e a amina o nucleófilo. Na prática, porém, a molécula valiosa onde se pretende executar uma substituição é a amina. Após ter quaternizado uma amina primária, isto é, a reação com três mols de  $CH_3I$ , forma-se  $R-N^+(CH_3)_3$  que pode facilmente abandonar a trimetilamina. Este método tem uma restrição preparativa: alguns cátions de amônio quaternário preferem estabilizar-se por eliminação, conforme esboçado na p. 11 e também na p. 136 (eliminação de *Hofmann*), em vez de ser substituídos por nucleófilos. A porcentagem do produto de eliminação depende, além das condições reacionais (temperatura, concentrações), da estrutura do esqueleto carbônico de R (ver discussão na p. 46).

### 1.3.7 Reatividade do nucleófilo

A nucleofilia é utilizada para exprimir a facilidade com que um nucleófilo ataca um carbono positivado<sup>12</sup>. Nucleofilia é então uma expressão da cinética e não da termodinâmica da reação. A velocidade de reações  $S_N1$  não depende do nucleófilo porque  $Nu^-$  não participa na etapa decisiva à velocidade. A discussão da nucleofilia se restringe, portanto, à substituição bimolecular,  $S_N2$ .

A nucleofilia pode ser avaliada medindo-se a velocidade da reação  $S_N2$ . Ela compõe-se principalmente dos três fatores dados abaixo. Esta expressão pode ser utilizada para comparar a nucleofilia em sistemas parecidos.

$$\text{Nucleofilia} = \text{Basicidade} + \text{Polarizabilidade} - \text{Solvatação}$$

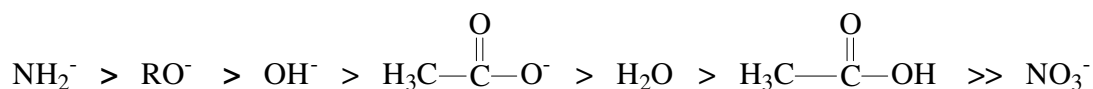
Os dois primeiros fatores contribuem positivamente, enquanto a solvatação do nucleófilo contribui negativamente à sua reatividade.

#### a) Basicidade

Conforme a fórmula acima a espécie  $Nu^-$  é mais nucleofílica quanto maior sua basicidade. Em termos do conceito de *Brønsted* isto significa, quanto menor a acidez da espécie  $HNu$ . Para os átomos do mesmo período da tabela periódica tem-se uma boa coerência entre basicidade e nucleofilia, embora a basicidade seja uma expressão da termodinâmica e nucleofilia da cinética.

<sup>12</sup> Com exceção dos sais de diazônio aromáticos que apresentam alguma estabilidade sob refrigeração (ver p. **Erro! Indicador não definido.**).

<sup>13</sup> Compare também a discussão da reação de nucleófilos com carbono  $sp^2$  positivado, conhecida como Adição de *Michael*, na p. **Erro! Indicador não definido.**



Porém, um nucleófilo fortemente básico nem sempre fornece bons rendimentos do produto da substituição, devido à reação paralela da eliminação (ver p. 11) para qual a basicidade de  $\text{Nu}^-$  é decisiva. Um exemplo que sublinha esta limitação preparativa é o *t*-butóxido,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}^-$ , cuja basicidade é bastante alta ( $\text{pK}_a$  (*t*-butanol) = 22), mas o seu caráter nucleofílico é baixo por causa do impedimento espacial no oxigênio deste alcóxido terciário. Uma  $\text{S}_{\text{N}}2$  é muito mais sensível ao impedimento espacial do que uma simples reação da base com um íon  $\text{H}^+$  (= muito pequeno), inclusive aquela reação ácido-base que inicia a reação concorrente, a eliminação. A correlação entre nucleofilia e basicidade deve, portanto, ser avaliada com cautela.

#### b) Polarizabilidade (ácidos e bases duros e macios)

A força do ácido,  $\text{pK}_a$ , e da base,  $\text{pK}_b$ , determinam em primeira linha a posição de um equilíbrio ácido-base, em segunda linha também a velocidade da reação. Em 1963, *R. G. Pearson*<sup>14</sup> ampliou os conceitos estabelecidos para ácidos e bases pelas expressões "duro e macio" que descreve qualitativamente a polarizabilidade das entidades químicas incluindo átomos, moléculas, íons e radicais livres. Sob polarizabilidade se entende a facilidade com que os elétrons de valência mudam de local, na respectiva espécie. Em espécies monoatômicas a polarização significa deformação da camada eletrônica, isto é, a formação (temporária) de um dipolo. Os métodos físicos para avaliar a polarizabilidade são a espectroscopia de *Raman* e o índice de refração (informe-se sobre a refração molar, descrita pela relação de *Lorentz-Lorenz*, em livros de físico-química).

Os átomos doadores ou bases macias são altamente polarizáveis, sua camada de elétrons é extensa. A energia necessária para induzir um dipolo é baixa. Eles têm eletronegatividade baixa e são fáceis de oxidar. Os átomos receptores ou ácidos macios são grandes, possuem baixo estado de oxidação, muitos deles contêm elétrons não ligantes (*p* ou *d*) em sua camada de valência. Eles têm, em analogia às bases macias, alta polarizabilidade e baixa eletronegatividade. O caráter covalente em um complexo, ácido macio - base macia, é alto. Os ácidos e bases duros possuem características opostas das descritas: altos números de oxidação, carga alta, contêm elementos de alta eletronegatividade, ao mesmo tempo são de dimensão pequena - enfim, eles têm polarizabilidades baixas. Por exemplo, a maioria das aminas podem ser vistas, sob os critérios dados em cima, sendo nucleófilos básicos e duros. Por outro lado, o carbono  $\text{sp}^3$  a ser substituído via  $\text{S}_{\text{N}}2$ , geralmente pode ser considerado altamente polarizável, ou seja, macio.

O grande valor do conceito HSAB de *Pearson* se vê no fato de que pares ácido-base são mais estáveis caso os dois participantes sejam duros ou os dois sejam macios. A formação de um contato duro-macio é menos favorável, sob o ponto de vista termodinâmico e cinético. A regra não se relaciona com a força do ácido ou da base, mas apenas descreve a

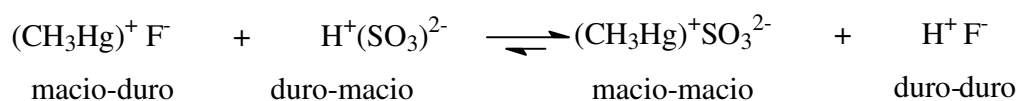
<sup>14</sup> Este conceito é conhecido como HSAB (Hard and Soft Acids and Bases). Veja para maiores detalhes *T. Ho*, *Chemical Reviews*, **75** (1975) 1.

estabilidade extra em um complexo ácido-base. Esta limitação é ilustrada em dois exemplos.

Um ácido forte consegue protonar uma base fraca, embora isto pareça violar o princípio de HSAB. Sendo assim, o íon sulfito (base mais forte e mais macia do que  $F^-$ ) pode deslocar o íon fluoreto (base fraca e dura) do próton (= ácido duro):



No entanto, ao se ter uma situação competitiva entre quatro espécies, duas duras e duas macias, a regra HSAB funciona<sup>15</sup>:



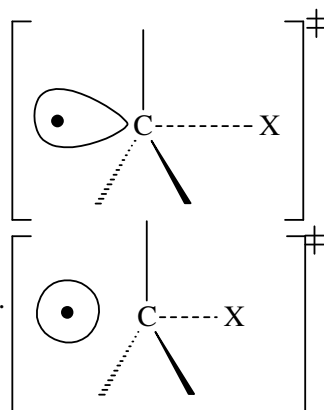
O grupo R em um substrato R-X a ser substituído, conforme dito acima, pode ser considerado um ácido macio frente ao nucleófilo; um próton, por outro lado, é um ácido duro. Assim, nucleófilos mais polarizáveis (mais macios) têm mais facilidade em se ligar ao carbono funcional do substrato, do que ao próton. Isto é, são os nucleófilos bons e bases ruins que promovem a substituição e reprimem a eliminação  $\beta$ . Com nucleófilos macios podemos então esperar os melhores rendimentos e as maiores velocidades reacionais, no sentido da  $S_N2$ .

A vantagem que a  $S_N2$  tira de um nucleófilo macio é representada no seguinte esquema. Podemos interpretar a maciez do nucleófilo atacante, no sentido que os elétrons, responsáveis para a nova ligação Nu-C, em um momento decisivo, estão mais avançados em direção ao carbono positivado, do que a parte volumosa (núcleo + elétrons internos; situação a). Sendo assim, os elétrons moles adiantam a nova ligação:

Estado de transição da  $S_N2$ :

a) Ataque por um nucleófilo mole:  
(ligação Nu-C mais adiantada).

b) Ataque por um nucleófilo duro:  
(ligação Nu-C menos adiantada).

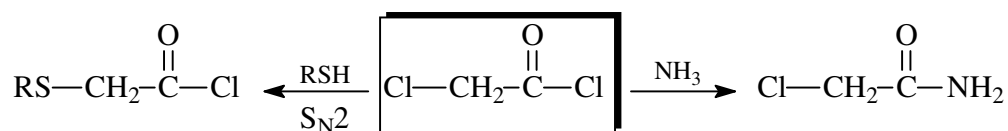


<sup>15</sup> Na inorgânica costumam-se explicar também as preferências composicionais dos minerais e as baixas solubilidades de certos sais, pelo conceito HSAB (exemplo: rutilo,  $TiO_2$ , é mais estável e abundante do que  $TiS_2$ , pois representa um contato duro-duro. Ou  $PbS$  é mais estável e menos solúvel do que  $PbO$ , pois representa um contato macio-macio).



Afinal, podemos concluir que a velocidade da  $S_N2$  aumenta de acordo com a maciez do nucleófilo. Para a ligação Nu-C no produto, por outro lado, podemos esperar menos estabilidade termodinâmica se o nucleófilo for macio. Essa é uma consequência da reversibilidade microscópica: se a entrada do  $Nu^-$  era mais fácil, a sua saída deve ser facilitada, também. Os valores energéticos das ligações covalentes (ver tabela no anexo 2 deste livro) confirmam essa conclusão.

Um bom exemplo de competição duro-macio representa o tratamento de cloreto de  $\alpha$ -cloroacetila com nucleófilos de dureza diferenciada. O carbono  $sp^2$  do grupo carbonila,  $C=O$ , pode ser considerado como centro ácido duro, enquanto o carbono do grupo metileno ( $=$  híbrido  $sp^3$ ) representa um ácido macio. Assim se entende porque um nucleófilo macio não procura o carbono da carbonila, mas sim, o carbono  $\alpha$ . A reação com um mercaptano,  $RSH =$  macio, leva ao produto substituído no sítio macio (posição  $\alpha$ ), enquanto reação com amônia ( $=$  dura) leva ao produto substituído no carbono da carbonila.



A regiosseletividade depende então do caráter duro-mole, do reagente  $Nu^-$ . Essa discussão será retomada, na adição dos nucleófilos no sistema *Michael*,  $-CH=CH-C(=O)-$  (p. 503).

Tabela 3. Alguns ácidos e bases, classificados pela sua dureza e maciez.

Bases duras	Bases macias	Bases limítrofes
$H_2O$ , $OH^-$ , $F^-$ , $Cl^-$ , $AcO^-$ , $SO_4^{2-}$ , $PO_4^{3-}$ , $ClO_4^-$ , $NO_3^-$ , $ROH$ , $RO^-$ , $R_2O$ , $NH_3$ , $RNH_2$	$R_2S$ , $RSH$ , $RS^-$ , $I^-$ , $R_3P$ , $(RO)_3P$ , $CN^-$ , $RCN$ , $CO$ , $C_2H_4$ , $C_6H_6$ , $H^-$ , $R^-$	$ArNH_2$ , $C_5H_5N$ , $N_3^-$ , $Br^-$ , $SO_3^{2-}$ , $NO_2^-$

Ácidos duros	Ácidos macios	Ácidos limítrofes
$H^+$ , $Li^+$ , $Na^+$ , $K^+$ , $Mg^{2+}$ , $Ca^{2+}$ , $Al^{3+}$ , $Cr^{2+}$ , $Fe^{3+}$ , $BF_3$ , $BCl_3$ , $B(OR)_3$ , $AlMe_3$ , $AlCl_3$ , $AlH_3$ , $SO_3$ , $RCO^+$ , $CO_2$	$Cu^+$ , $Ag^+$ , $Pd^{2+}$ , $Pt^{2+}$ , $Hg^{2+}$ , $BH_3$ , $GaCl_3$ , $I_2$ , $Br_2$ , $CH_2$ (carbenos)	$Fe^{2+}$ , $Co^{2+}$ , $Cu^{2+}$ , $Zn^{2+}$ , $Sn^{2+}$ , $Sb^{3+}$ , $Bi^{3+}$ , $BMe_3$ , $SO_2$ , $R_3C^+$ , $NO^+$ , $GaH_3$ , $C_6H_5^+$

A tabela deixa claro: a dureza ou maciez de um dado elemento não só depende da sua eletronegatividade e do seu tamanho, mas também dos seus átomos vizinhos. Sendo assim, o nitrogênio embora seja duro pelo seu tamanho pequeno, a presença de substituintes polarizáveis pode afetar seu comportamento. A piridina, por exemplo, é muito mais macia

do que a amônia. Outro caso: o enxofre deixa de ser um centro macio quando estiver envolto por quatro oxigênios, como é o caso do sulfato,  $\text{SO}_4^{2-}$ .

Não apenas a qualidade do nucleófilo, mas também do grupo abandonador é influenciada pela polarizabilidade. Em toda analogia pode-se afirmar: quanto mais polarizável, melhor o grupo abandonador. Por exemplo,  $\text{I}^-$  é melhor abandonador do que  $\text{F}^-$ . Bases fortes e duras são, portanto, abandonadores ruins.

### c) Solvatação por solventes próticos

Uma camada firme em volta da espécie nucleofílica atrapalha uma substituição, isto já foi elaborado na p. 25. Assim se explica porque os elementos homólogos mais pesados são os melhores nucleófilos, embora a sua basicidade diminua. Por exemplo, um nucleófilo contendo enxofre é melhor do que o análogo contendo oxigênio. No último parágrafo explicamos essas reatividades diferenciadas pela maior maciez do enxofre. Um outro argumento, todavia, é que o enxofre simplesmente é menos solvatado do que o oxigênio. S e O têm a mesma carga, porém tamanhos e orbitais de valência diferentes, que faz com que a água ou qualquer outro solvente que estabeleça ligações de hidrogênio, se ligue com mais firmeza e em maior número ao oxigênio. Quanto maior o número de moléculas do solvente em volta do nucleófilo menor a sua reatividade, pois dificulta o seu acesso ao substrato.

Resumindo todos os três fatores, pode-se afirmar para os íons haletos em solução aquosa:

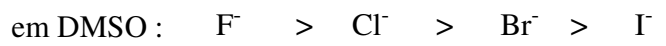
$\text{F}^-$	$\text{Cl}^-$	$\text{Br}^-$	$\text{I}^-$	contribui à nucleofilia:
$\xleftarrow{\text{Basicidade}}$				positivamente
$\xrightarrow{\text{Polarizabilidade}}$				positivamente
$\xleftarrow{\text{Solvatação}}$				negativamente

1. Entre os ácidos halogenídricos o HI é o ácido mais forte e HF o ácido mais fraco. Isto é,  $\text{F}^-$  é a base mais forte.
2. A maciez do iodeto é a maior de todas.
3. A solvatação mais intensa é no fluoreto e o iodeto é o menos blindado de todos.

Contudo, os fatores 2 e 3 superam o argumento 1, a basicidade. Pode-se afirmar que o iodeto é o melhor nucleófilo (e também o melhor grupo abandonador), neste solvente.

Qualquer solvente prótico estabelece complexos estáveis com espécies aniônicas, através de ligações de hidrogênio. Em solventes polares apróticos, por outro lado, falta o contato direto com o ânion (“anion nu”, ver p. 25). Isto influencia bastante a reatividade do nucleófilo: sua reatividade aumenta. Nestes solventes, a basicidade de  $\text{X}^-$  torna-se o fator determinante para a sua nucleofilia. A sequência de nucleofilia dos haletos, conforme

elaborada acima, se inverte, simplesmente porque falta o terceiro argumento - a solvatação. Em DMSO, por exemplo, o nucleófilo mais forte é o fluoreto e o iodeto o mais fraco:



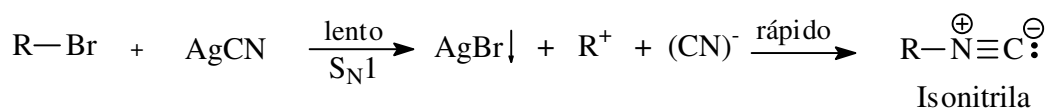
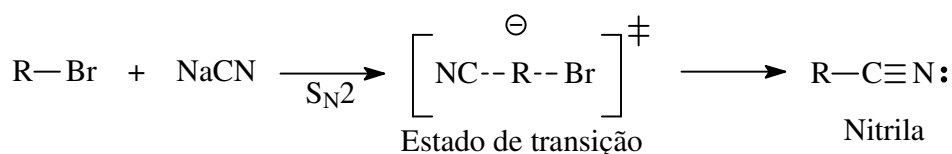
A dependência do solvente utilizado é menos pronunciada para o grupo abandonador: a ligação C-I sempre é a mais fraca e a C-F a mais forte.

### 1.3.8 Nucleófilos bidentados

Nucleófilos que possuem dois ou mais átomos, capazes de formar uma nova ligação com um substrato, são denominados de bidentados ou polidentados, respectivamente. O átomo mais eletronegativo geralmente representa o centro mais duro. Um exemplo de nucleófilo bidentado já conhecemos, na p. 21.

Em caso de mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}1$  o nucleófilo procura o carbocátion, um ácido duro; em caso de  $\text{S}_{\text{N}}2$  o nucleófilo ataca o carbono positivamente polarizado do substrato, por sua vez um centro ácido macio, conforme mencionado na p. 37. Consequentemente, um ataque com o átomo menos eletronegativo (base macia) do nucleófilo bidentado é mais provável de acontecer em reações  $\text{S}_{\text{N}}2$  do que na  $\text{S}_{\text{N}}1$ .

Olhando, por exemplo, no nucleófilo cianeto,  $\text{C}\equiv\text{N}^-$ , no qual o carbono é centro mole e o nitrogênio o centro duro. Ao ajustarmos as condições que favoreçam uma  $\text{S}_{\text{N}}2$ , o ataque do carbono do íon cianeto prevalece, consequentemente esperamos a formação da nitrila,  $\text{R-CN}$ . O outro caso é mais difícil de realizar, mas consegue-se com o uso do sal de prata,  $\text{AgCN}$ , reagindo com haletos de alquilas em ambiente polar. Isto provoca a saída prévia do haleto, porque  $\text{AgX}$  se precipita irreversivelmente. A formação do carbocátion é a primeira etapa da  $\text{S}_{\text{N}}1$ , seguida pelo ataque do nitrogênio do nucleófilo cianeto. O produto principal desta síntese é, portanto, a isonitrila,  $\text{R-NC}$ .



Com o nucleófilo nitrito,  $\text{NO}_2^-$ , se consegue igualmente dois produtos diferentes, dependendo das condições aplicadas. Ao estabelecer ligação com o nitrogênio, obtém-se o

produto "nitro" da estrutura  $R\text{-NO}_2$ <sup>16</sup>; ao ligar o nitrito por seu oxigênio, obtém-se o éster do ácido nitroso, da estrutura  $R\text{-ONO}$ .

Também o ânion cianato,  $\text{OCN}^-$ , é bidentado. Sendo assim, pode reagir em substituições nucleofílicas formando um cianato ( $R\text{-OCN}$ ) ou um isocianato ( $R\text{-NCO}$ ), enquanto o primeiro é a exceção e o segundo é a regra. Um caso extremo é o ânion de tiocianato,  $\text{SCN}^-$ , no qual se observam reatividades bastante diferenciadas, quer no centro duro do nitrogênio, quer no centro mole do enxofre. Outro nucleófilo bidentado, de alto valor estratégico, é o enolato que será extensamente apresentado no capítulo das condensações (ver p. 440). Até o DMSO pode ser visto como "nucleófilo" bidentado: ele pode agir como ligante, então fazendo ligações coordenativas com metais (em geral: com ácidos de *Lewis*), usando seu centro mole no enxofre ou duro no oxigênio. Em qual destes locais a ligação se estabelece, isso depende da dureza/moleza do ácido de *Lewis*. Sempre seguindo a regra de *Pearson*: os complexos ácido-base mais estáveis são os que têm contatos mole-mole ou duro-duro<sup>17</sup>.

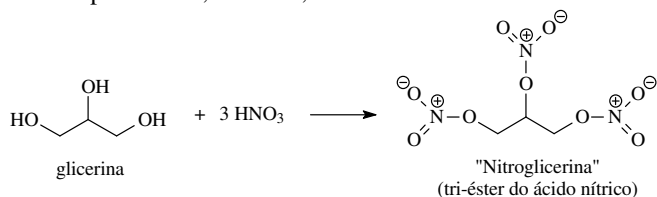
### 1.3.9 Efeito de grupos alquilas em substrato e nucleófilo

Agora vamos examinar a influência da estrutura do grupo "R", dentro do substrato  $R\text{-X}$ , sobre a reatividade na substituição nucleofílica. Os argumentos mais importantes nesta discussão são: efeitos eletrônicos e efeitos estéricos.

O esqueleto carbônico do substrato muitas vezes direciona o mecanismo da substituição, quer  $S_N1$  ou  $S_N2$ . Achou-se experimentalmente que o substrato  $R\text{-X}$  reage mais facilmente via  $S_N1$  quando dispõe de grupos metilas ou alquilas no carbono funcional, isto é, quando o esqueleto R é mais ramificado<sup>18</sup>.

Por outro lado, uma  $S_N2$  pode ser esperada quando menos grupos alquilas estão no carbono funcional. Em substratos  $\text{H}_3\text{C-X}$  e  $\text{R-CH}_2\text{-X}$  observam-se quase exclusivamente substituições  $S_N2$ .

<sup>16</sup> A denominação "Nitro" é muitas vezes usada de forma errônea. A famosa "Nitroglicerina" na verdade não é um composto nitro, mas sim, o triéster do ácido nítrico:

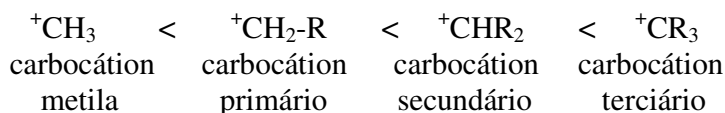


<sup>17</sup> Uma afirmativa sobre estabilidade de ligações alternativas em nucleófilos bidentados não é possível à base do conceito HOMO/LUMO. Portanto, a teoria clássica de *Fukui* foi ampliada, no sentido de substituir o orbital único de HOMO (descrição ver p. 204), por orbitais FERMO (Frontier Effective-for Reaction Molecular Orbital, ver também p. **Erro! Indicador não definido.**), com a seguinte vantagem: podem-se criar tantos orbitais ocupados quantos forem necessários, para explicar as reatividades em diferentes locais do nucleófilo, as distâncias e os ângulos das novas ligações alternativas, enquanto com o HOMO, naturalmente, somente existe uma única maneira de se ligar. Literatura recente: *R.R. Silva, T.C.Ramalho, J.M.Santos, J.D. Figueroa*, J.Phys.Chem. A **110** (2006) 1031.

<sup>18</sup> Atenção: alguns substratos mais ramificados sofrem mais facilmente eliminação do que substituição.

### Influências eletrônicas dos grupos alquilas

Grupos alquilas ligados ao carbono funcional do substrato exercem um efeito estabilizante ao carbono positivado ou ao carbocátion. A estabilidade dos carbocátions simples segue a seguinte ordem (R = grupo alquila):



Esta ordem de estabilidade pode ser explicada:

- Pelo **efeito indutivo** doador de elétrons dos grupos alquila, também conhecido como **efeito +I**, ou
- Por **hiperconjugação**, uma argumentação *ad hoc* que já provocou discussões bastante controversas na sociedade química (ver nota de rodapé 65 na p. 136).

#### Explicação pelo efeito indutivo:

Os grupos alquilas são ligados ao carbono funcional ( $sp^3$ ) do substrato, através de carbonos  $sp^3$ . Quando o substrato perde o abandonador  $X^-$ , o carbono funcional se transforma num carbocátion, isto é, sua hibridação vira  $sp^2$  e os grupos alquilas ligados nele se arranjam na geometria trigonal plana.

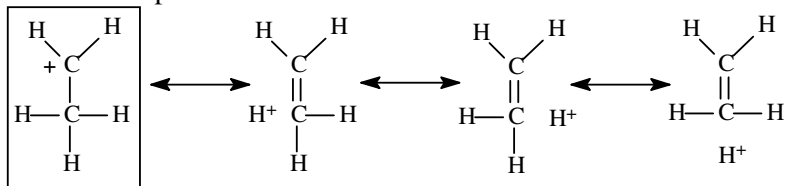
De fato, um carbono  $sp^2$  é mais eletronegativo do que um carbono  $sp^3$  (ver também tabela 3 na p. 129). Portanto, cada carbono  $sp^3$  doa parte dos elétrons das suas ligações para o carbocátion e atenua assim sua carga positiva, mais do que um simples hidrogênio. Isso melhora bastante a difícil situação energética do carbocátion. Lembre-se: a criação de uma carga positiva - especialmente quando estiver nitidamente localizada em um átomo - é um processo bastante energético. O balanço endotérmico deste processo (= oxidação) é então atenuado pela presença de grupos alquilas.

#### Explicação por hiperconjugação:

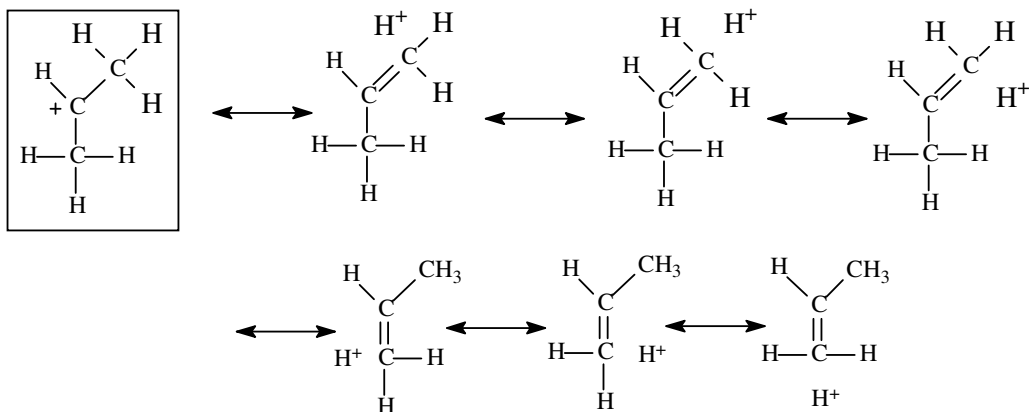
"Hiperconjugação" é um conceito que foi criado para descrever as particularidades da ligação carbono-hidrogênio em hidrocarbonetos (para maior explicação deste conceito, recorra também à nota de rodapé na p. 136). O deslocamento de elétrons  $\sigma$  de uma ligação C-H, para orbitais  $\pi$  ou p, é chamada de hiperconjugação.

Como se vê no próximo esquema, a ligação  $\sigma$  entre o carbono e hidrogênio "sumiu", quer dizer, os elétrons da ligação foram doados ao carbono positivo, enquanto o hidrogênio fica sem elétron. Mais hidrogênios ao redor de um carbono, maior o efeito doador de elétrons via hiperconjugação: o grupo metila é melhor doador do que o grupo etila, melhor do que *i*-propila; O grupo *t*-butila, finalmente, não tem mais efeito doador de elétrons, segundo este conceito.

Carbocátion primário:



Carbocátion secundário:



Sendo assim, a hiperconjugação pode ser utilizada, na comparação das estabilidades de um carbocátion secundário e um primário. Na figura acima é evidente que o carbocátion secundário possui seis formas hiperconjugativas, enquanto o primário possui apenas três. Em geral vale: quanto maior o número de estruturas mesoméricas (também chamadas de estruturas de ressonância), mais estável a espécie, ou seja, mais provável a estrutura proposta. Aplicando essa regra à nossa comparação, podemos atribuir maior estabilidade ao carbocátion secundário.

Embora essas estruturas mesoméricas pareçam estranhas (o " $\text{H}^+$ " nestas fórmulas realmente não tem reatividade de um próton, quer dizer, não sai do seu lugar perto do carbono), elas explicam vários fenômenos de reatividade orgânica.

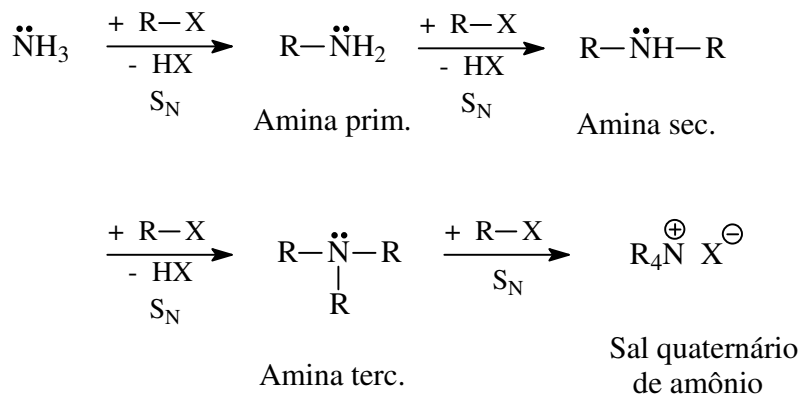
Até aqui consideramos o efeito doador de elétrons por grupos alquilas, quando presentes no esqueleto R do substrato, R-X. Mas, como veremos nos dois exemplos a seguir, não só a reatividade do substrato varia com a presença de grupos alquilas, mas também a do próprio nucleófilo.

#### Exemplo 1: Síntese de aminas via $\text{S}_{\text{N}}$ (Síntese de *Gabriel*)

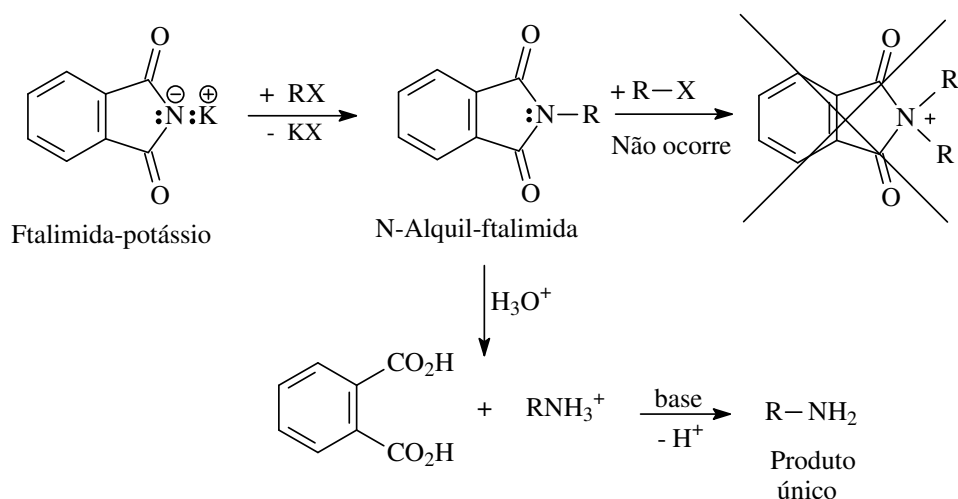
A síntese de aminas a partir de haletos orgânicos é de alta importância preparativa. Porém, a preparação de uma amina primária com o nucleófilo  $\text{NH}_3$  não leva a rendimentos satisfatórios. A reação de um haleto de alquila com amônia leva à formação de uma mistura complexa das aminas primária, secundária, terciária e até o sal quaternário de amônio. Para entender isso, observamos o que acontece ao redor do nitrogênio nucleofílico.

A primeira alquilação aumenta a densidade eletrônica no nitrogênio do  $\text{NH}_3$  (efeito +I do grupo alquila) o que torna essa alquilamina um nucleófilo mais rico em elétrons do que a própria amônia do início. Um segundo ataque numa molécula R-X gera uma amina

secundária, por sua vez ainda mais rica em elétrons, e assim por diante. Aliás, o funcionamento desta reação é idêntica com a quaternização de aminas, descrita na Tabela 2, na p. 35.



O efeito da super-alquilação da amônia pode ser bastante reduzido, ao empregar um grande excesso de amônia. Assim torna-se menos provável que dois substratos R-X reajam com a mesma amônia. No entanto, a melhor alternativa para se conseguir uma amina primária, numa reação limpa, seria através do reagente ftalimida. O nitrogênio deste reagente está sob influência de dois grupos carbonilas, isto é, dois retiradores de elétrons. Assim, sua desprotonação é fácil - basta tratar com KOH. Agora o nitrogênio é altamente nucleofílico, porém protegido contra a poli-alquilação. Essa estratégia, conhecida como síntese de *Gabriel*, fornece aminas primárias com bons rendimentos, após hidrolizar a imida de monoalquila.

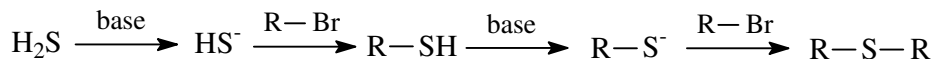


A N-alkilftalimida pode ser isolada, purificada e depois hidrolisada (ver p. 362) fornecendo o sal de amônio primário,  $\text{R-NH}_3^+$ . A liberação da amina primária, finalmente, é uma simples neutralização e pode ser feita com qualquer base mineral.

Mas quem realmente caiu na situação infeliz de lidar com uma mistura de aminas, pode tentar separá-la pelo método de *Hinsberg* (ver p. 352) - boa sorte!

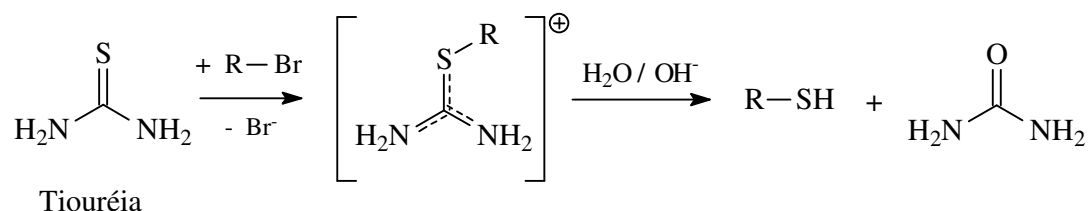
Exemplo 2: Síntese de tióis

A síntese de alquiltióis, R-SH, também chamados de mercaptanos <sup>19</sup>, via alquilação direta de H<sub>2</sub>S não é um bom método já que o produto da primeira substituição tem no mínimo a mesma reatividade do material de partida.



Como não tem jeito de parar esta cascata de reações em uma determinada etapa, uma mistura complexa de produtos é inevitável.

A solução deste problema preparativo providencia a tiouréia que funciona como S-nucleófilo mascarado.



A tiouréia não é capaz de reagir com mais de uma molécula R-Br, já que o sal tiourônio contém uma carga positiva e assim perdeu toda sua nucleofilia. A hidrólise do sal é fácil e fornece o tiol desejado com bom rendimento.

Efeitos estéricos pelos grupos alquilas

Além do efeito eletrônico +I, os grupos alquilas exercem também efeitos estéricos, uma vez que seus raios de *Van der Waals* são pelo menos duas vezes maiores do que o do hidrogênio. Essa ocupação espacial promove a S<sub>N</sub>1 e retarda fortemente a S<sub>N</sub>2.

Através da formação do carbocátion os grupos vizinhos do carbono funcional ganham mais espaço entre si, pois a geometria mudou de tetragonal (com ângulos vizinho1-C-vizinho2 em torno de 109°) para trigonal plana (120°, no carbono sp<sup>2</sup>). A formação do carbocátion, ou seja, a primeira etapa da S<sub>N</sub>1, está sendo promovida pela presença de grupos alquilas volumosos.

Po outro lado, o carbono funcional é de acesso cada vez mais difícil quando mais substituído por grupos alquilas. O nucleófilo nem chega perto de um carbono secundário ou até terciário. No estado de transição da S<sub>N</sub>2 encontram-se cinco grupos ao redor do carbono (ver p. 14). A situação ficará cada vez mais apertada, com grupos alquilas presentes, ou seja, a energia de ativação da S<sub>N</sub>2 aumenta. A reação torna-se muito lenta.

Felizmente, os dois efeitos de grupos alquilas, eletrônico e estérico, mostram na mesma direção. Como já dito no início deste capítulo, podemos esperar uma mudança de S<sub>N</sub>2 para S<sub>N</sub>1 quando comparar os substratos H<sub>3</sub>C-X, RH<sub>2</sub>C-X, R<sub>2</sub>HC-X e R<sub>3</sub>C-X. Além disso, as

<sup>19</sup> Este nome vem de *mercurium captans*, por que os compostos R-SH são ótimos ligantes para o cátion Hg<sup>2+</sup>. A alta estabilidade do complexo Hg(SR)<sub>2</sub> se exprime na sua solubilidade extremamente baixa (= alto K<sub>ps</sub>).



velocidades dependem muito do grau de substituição: de todos esses substratos, uma  $S_N$  no carbono secundário é a reação mais difícil e lenta; o rendimento em  $R_2CH-Nu$  é quase sempre baixo, mesmo se forem aplicadas condições reacionais mais drásticas (alta temperatura, vários dias de reação sob refluxo,...). No final, outros grupos funcionais presentes no substrato serão prejudicados, antes de ocorrer a substituição.

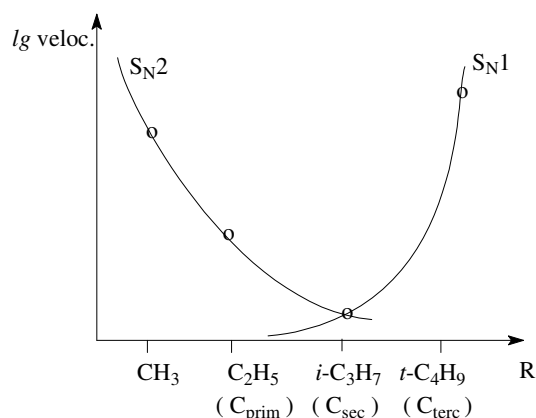


Figura 5. Variação de mecanismo e velocidades da substituição nucleofílica, em dependência da constituição do grupo carbônico do substrato  $R-X$ .

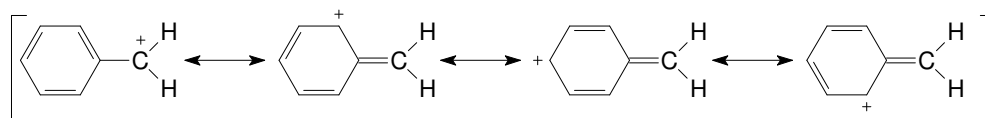
Atenção: juntamente com o grau de alquilação cresce também a facilidade da eliminação  $\beta$ , fornecendo um alqueno, conforme discutido na p. 130!

#### Grupos arilas e vinilas em posição $\alpha$

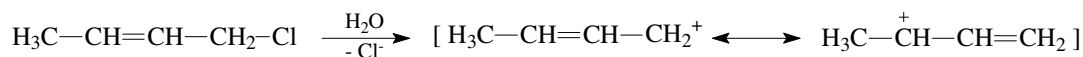
Os grupos vizinhos aromáticos,  $-Ar$ , e vinilas,  $-CH=CH_2$ , possuem elétrons  $\pi$  que são capazes de entrar em conjugação com o carbono onde ocorre a substituição. Isto também se conhece como efeito mesomérico, ou simplesmente **efeito M** (ver também p. 305). A posição do carbono funcional, em relação a estes grupos vizinhos, é chamada de benzílico e alílico, respectivamente. Tanto carga sobrando (carbânion) quanto faltado (carbocátion), recebem estabilidade nestas posições.

A presença destes grupos vizinhos promove ambos os mecanismos,  $S_N1$  e  $S_N2$ . Porém, a  $S_N1$  aproveita um pouco mais desta estabilização porque o carbocátion intermediário tem mais necessidade de distribuir sua carga do que o estado de transição da  $S_N2$ .

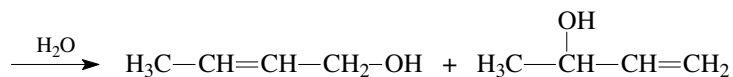
Verificamos o efeito benzílico/alílico para a  $S_N1$ . A distribuição da carga positiva é ilustrada a seguir para a posição benzílico, empregando fórmulas mesoméricas. Note-se que cada uma destas fórmulas representa uma situação marginal, enquanto o estado verdadeiro fica no entremeio destas (representado por uma anotação em colchetes e flechas duplas do tipo  $\leftrightarrow$ ).



De maneira análoga, um carbocátion alílico fica estabilizado por mesomeria:

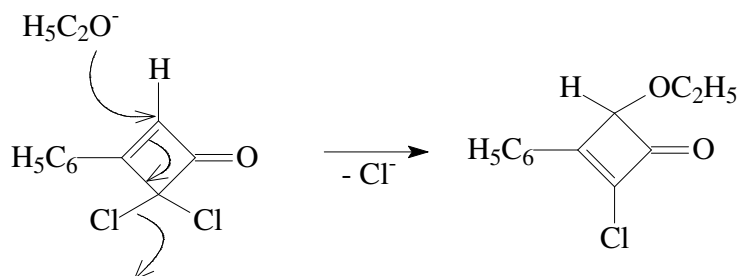


Carbocátion alílico

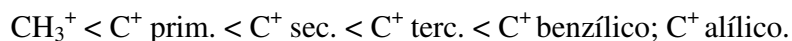


Neste último exemplo deve-se lembrar que a isomeria alílica é responsável pela formação de dois produtos, o substituído no carbono 1 e no carbono 3.

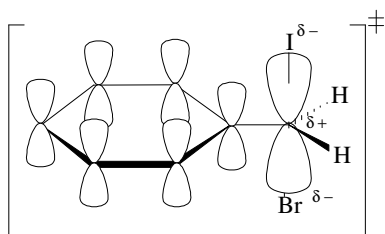
No seguinte exemplo, o cloro a ser substituído se encontra em posição alílica. Porém, o impedimento estérico em volta do carbono da ligação C-Cl é alto. Neste caso realmente ocorre uma S<sub>N</sub>2, mas num outro carbono. Observa-se exclusivamente a entrada do nucleófilo no carbono 3, ou seja, 100% de isomerização alílica:



Assim, podemos anotar a sequência de estabilidade de carbocátions (inicialmente dada na p. 42) de forma mais completa:

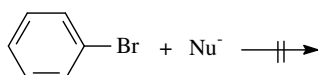
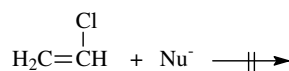


No caso da S<sub>N</sub>2, também os elétrons π de um vizinho aromático favorecem o estado de transição, pela interação dos orbitais moleculares do anel com o orbital p do carbono funcional.



### S<sub>N</sub> nas posições fenílica e vinílica

Muito pelo contrário do efeito ativador que se percebe nas posições benzílica e alílica, os carbonos que participam no anel aromático ou numa dupla ligação C=C são menos reativos frente nucleófilos. Exemplos são o cloreto de vinila e o bromobenzeno, no qual um nucleófilo geralmente não substitui o haleto (com as exceções dos nucleófilos mais fortes, H<sup>-</sup> e carbânions):



Os argumentos para essa inércia são:

- O carbono sp<sup>2</sup> atrai o grupo abandonador e o segura mais firmemente.
- O carbono sp<sup>2</sup> é menos polarizável (isto é, menos macio) do que o carbono sp<sup>3</sup>.
- A densidade eletrônica no substrato é alta. Desta forma o nucleófilo é repelido.
- O momento dipolar da ligação C-X no substrato é baixo. Menos polarizada a ligação C-X, mais difícil a S<sub>N</sub>.

Todos esses argumentos desfavorecem tanto S<sub>N</sub>1 quanto S<sub>N</sub>2.

### Grupo alquila em posição β

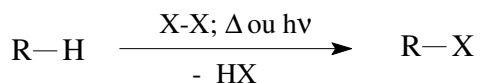
O efeito indutivo e hiperconjugativo de grupos alquilas em posição α ao carbono funcional faz com que a S<sub>N</sub>1 seja promovida, conforme discutido na p. 42. Enquanto disso, grupos alquilas em posição β, quer dizer, mais distantes ao carbono funcional, exercem apenas um pequeno efeito acelerador. Isso se deve ao curto alcance dos efeitos indutivo e hiperconjugativo (ver também a discussão do alcance, na p. 305). Portanto, o grupo alquila nesta posição promove o mecanismo da S<sub>N</sub>1 somente ligeiramente.

Por outro lado, o mecanismo S<sub>N</sub>2 é bastante prejudicado por estes grupos, já que bloqueiam o caminho de entrada do nucleófilo. Quanto mais volumoso o grupo em posição β, menor a velocidade da reação S<sub>N</sub>2.

Assim se explica porque o brometo de neopentila, *t*-BuCH<sub>2</sub>Br, é substituído por iodeto (reação de *Finkelstein* em acetona, através do mecanismo S<sub>N</sub>2, ver p. 17), 10<sup>5</sup> vezes mais lento do que o brometo de etila.

## **1.4 Substituição alifática radicalar, S<sub>R</sub>**

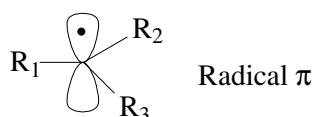
A substituição radicalar é o método mais usado para funcionalizar hidrocarbonetos, ou seja, para substituir hidrogênios em posições não ativadas. Muitas destas reações se processam em fase gasosa, outras em solvente apolar e inerte. A incidência de luz ultravioleta ou a presença de reagentes com uma ligação apolar e fraca, tais como peróxidos ou certos organometálicos, podem iniciar uma reação radicalar em cadeia. A expressão “cadeia”, como usada aqui, refere-se à cinética da reação e não à estrutura molecular do produto.



A notação X-X já deixa supor que a maioria dos reagentes é composta por duas partes idênticas, isto é, são moléculas simétricas. Isto facilita a sua quebra homolítica. Exemplos comuns são Cl<sub>2</sub>, Br<sub>2</sub> ou peróxidos.

### 1.4.1 A natureza dos radicais

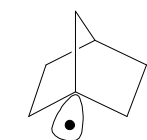
Radicais são átomos ou moléculas com pelo menos um elétron não-emparelhado. Com poucas exceções os radicais são altamente reativos, devido à tendência de completar o orbital com dois elétrons ou esvaziá-lo. Diversas técnicas, entre elas espectroscopia ultravioleta (UV) e espectroscopia de ressonância magnética eletrônica (ESR), documentam uma geometria trigonal plana em volta do carbono radical (= arranjo coplano). Semelhante aos carbocátions o carbono central usa orbitais híbridos *sp*<sup>2</sup> para fazer as ligações simples com os três grupos vizinhos enquanto o elétron desemparelhado se encontra num orbital *p* sem hibridação.



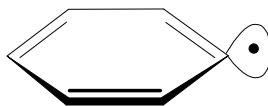
O radical recebe estabilização quando R é um grupo alquila em vez de hidrogênio. A sequência de estabilidade dos radicais é a mesma que foi constatada para carbocátions (ver p. 42), porém o efeito estabilizante por vizinhos alquilas é menos pronunciado.

Para os radicais onde o elétron não-emparelhado se encontra num orbital *p*, isto é, perpendicular ao plano formado pelos núcleos, estabeleceu-se a expressão **radical  $\pi$** . Também existem substratos onde um arranjo coplano dos três grupos vizinhos não é possível (ver, por exemplo, o segundo exemplo da degradação de *Hunsdiecker*, p. 99). Nestes casos fala-se de **radical  $\sigma$** , isto é, o elétron não-emparelhado se encontra num orbital de elevado caráter *s*. Significa que o elétron fica preso num orbital menor. Como isso é energeticamente desfavorável, os radicais  $\sigma$  são mais reativos do que os radicais  $\pi$ , seu acesso fica mais difícil.

#### Exemplos para radicais $\sigma$ :

orbital *sp*<sup>3</sup>

Radical 1-norbornila

orbital *sp*<sup>2</sup>

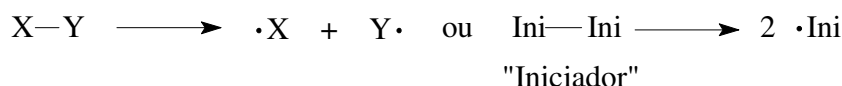
Radical fenila

Essa “flexibilidade geométrica”, quer dizer, o desvio da geometria coplana, não se tem em carbocátions (ver p. 18)!

### 1.4.2 Terminologia das reações radicalares em cadeia

#### Iniciador

A fonte dos radicais se chama iniciador. São moléculas que têm pelo menos uma ligação covalente fraca. A quebra homolítica desta ligação gera dois radicais (recomendação da IUPAC:  $D_R$ ).



Cada radical, uma vez formado por quebra homolítica ou por uma oxidorredução chamada de SET (= Single Electron Transfer = transferência de um só elétron), pode iniciar um grande número de ciclos de substituição em seguida ("propagação", ver abaixo). A relação entre a formação de um radical e o número de ciclos de propagação é o comprimento da cadeia cinética. A formação do radical que ocorre numa etapa prévia, é um processo que exige uma energia de ativação mais alta do que todas as etapas que seguem. O momento decisivo para a cinética da reação é, portanto, a formação do radical iniciador.

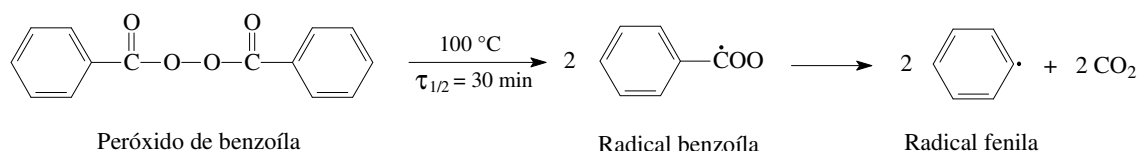
Em vários exemplos que seguem abaixo os radicais iniciadores têm também o papel do sustentador da cadeia cinética, mas isso não é uma necessidade mecanística.

#### Iniciação térmica de radicais

Iniciadores são moléculas que têm uma ou mais ligações covalentes fracas (isto é, uma energia de dissociação  $< 170 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) que podem facilmente sofrer quebra homolítica. É necessária pouca energia, seja térmica ou fotolítica, para quebrar a molécula do iniciador, fornecendo dois radicais. Ligações mais fortes, por outro lado, somente podem ser quebradas fotoliticamente, então sob irradiação de luz UV – de preferência uma luz cujo comprimento de ondas coincide com o máximo de absorção da transição  $\sigma \rightarrow \sigma^*$  da ligação a ser quebrada.

#### Iniciadores frequentemente usados:

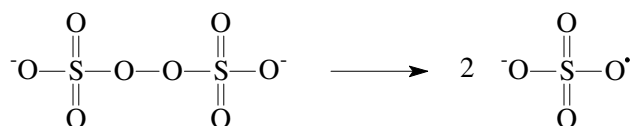
A ligação O-O em peróxidos é 3 a 5 vezes mais fraca do que uma ligação C-C. A energia de ativação é apenas de  $145 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ .



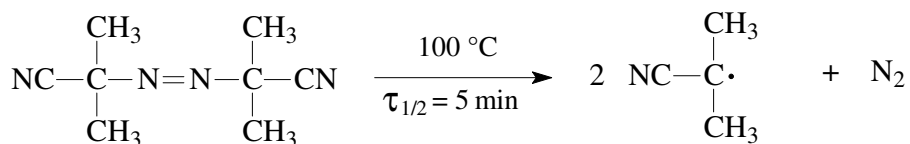
Essa reação é ainda bastante facilitada pela presença de traços de metais paramagnéticos, tal como  $\text{Fe}^{2+}$  ou  $\text{Cu}^+$ . Neste caso a última etapa no esquema acima não ocorre necessariamente e o radical iniciador é o radical benzofla (isto é, um radical acila).

Outros peróxidos de diácila também servem como fonte de radicais, porém a sua homólise térmica sempre é acompanhada por produtos paralelos. Somente se consegue uma quebra homolítica limpa ao irradiar o composto com luz, em vez de aplicar calor.

Ao trabalhar em meios polares (por exemplo, em água, como praticado na polimerização em "suspensão") se aplicam sais com o grupo peroxo. Iniciador mais comumente usado é o peroxodissulfato:



Alguns compostos azo também quebram com facilidade. No caso do AIBN são apenas  $\Delta H^\ddagger = 130 \text{ kJ mol}^{-1}$  que levam à quebra das ligações C-N:



**AIBN** = azo diisobutironitrila

Pela escolha apropriada do iniciador e da temperatura reacional (geralmente entre 80 e 140 °C) pode-se regular o tempo de meia-vida<sup>20</sup>,  $\tau_{1/2}$ , do iniciador e com isso a velocidade da reação iniciadora e a quantidade de radicais liberados no sistema.

A grande vantagem da quebra térmica destes compostos é a possibilidade de trabalhar em solução. Sob estas condições a reação é bem mais controlável do que em fase gasosa (onde a condutividade térmica é baixa), além de ser mais conveniente num laboratório comum conduzir reações em solução. Por outro lado, a forma mais limpa de iniciar uma reação radicalar é em fase gasosa e por luz UV, por ter menos reagentes estranhos e então menos produtos paralelos.

#### Iniciação por radiação ultravioleta

Como já foi mencionado acima, as energias entregues pela luz ultravioleta geralmente são superiores às energias térmicas. Para reações radicalares, isto significa que a iniciação da cadeia não necessariamente requer uma molécula com ligação especialmente fraca, quando for escolhido o método de irradiação com a lâmpada UV.

Para fazer idéia das energias fornecidas a um sistema reacional, deve-se lembrar das seguintes relações simples:

Energia térmica,  $E_\Delta$ , largamente conhecida como "calor", é radiação infravermelho. As frequências típicas são na região de  $\nu = 10^{10} \text{ s}^{-1}$ , ou seja, os comprimentos de onda,  $\lambda$ , na ordem de centímetros e os números de ondas,  $\tilde{\nu} = \lambda^{-1}$ , na ordem de  $10 \text{ cm}^{-1}$ . Pela fórmula

<sup>20</sup> O período em que um composto instável decai a 1/e, ou seja, a 37% da sua concentração inicial é chamado de tempo de meia-vida,  $\tau_{1/2}$ .

$E_{\Delta} = h \cdot \nu = h \cdot c \cdot \tilde{\nu} = \frac{h \cdot c}{\lambda}$  calculam-se energias térmicas de poucos  $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ . Ao mesmo resultado nos leva a fórmula  $E_{\Delta} = k \cdot T$ , energia térmica que interage com uma molécula ou  $E_{\Delta, \text{mol}} = N_A \cdot k \cdot T = R \cdot T$ , ao esquentar um mol de moléculas. Sendo assim, uma temperatura de

- $100^{\circ}\text{C}$  corresponde à energia  $E_{\Delta} \approx 3,1 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ,
- $200^{\circ}\text{C}$  à  $3,9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  e
- $300^{\circ}\text{C}$  à  $4,8 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ .

Apesar de as energias térmicas ficarem notavelmente abaixo das energias típicas de ligações covalentes, elas são capazes de elevar uma pequena alíquota das moléculas a vibrações e velocidades, suficientemente altas para quebrar uma ligação covalente (informe-se em um livro da físico-química sobre a distribuição de *Maxwell-Boltzmann*). A quebra da metade de todas as moléculas, Ini-Ini, por exemplo, ocorre na ordem de poucos minutos, como visto na AIBN.

Por outro lado, a energia fotoquímica,  $E_{\text{foto}}$ , como fornecida pela luz visível e radiação UV, se caracteriza por frequências na região de  $\nu = 10^{16} \text{ s}^{-1}$ . Um mol de quanta desta luz tem a

$$\text{energia de } E_{\text{foto}} / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1} = \frac{N_A \cdot h \cdot c}{\lambda} = \frac{119,7 \cdot 10^3}{\lambda / \text{nm}}.$$

Alguns exemplos <sup>21</sup>: luz vermelha ( $\lambda = 700 \text{ nm}$ ) tem  $E_{\text{foto}} = 171 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , luz azul ( $\lambda = 450 \text{ nm}$ ) tem  $E_{\text{foto}} = 266 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  e luz UV tipo A ( $\lambda = 340 \text{ nm}$ ) tem  $E_{\text{foto}} = 350 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ . Isto fica claramente na ordem onde esperamos a quebra de uma ligação covalente simples ( $E_{\text{diss}} = E_{\sigma \rightarrow \sigma^*} \approx 350 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ). Já uma radiação UV tipo C basta para superar a energia de praticamente todas as ligações covalentes simples (ver p. 94).

Uma vista mais completa fornece a tabela a seguir.

Tabela 5. Relação entre a cor da luz e a sua energia.

Cpto. de ondas (nm)	Número de ondas ( $\text{cm}^{-1}$ )	Cor da luz (= cor ativa)	Cor complementar (= cor passiva) <sup>22</sup>	Eq. energético ( $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ de fótons)
350	28 600	ultravioleta	branco	342
400	25 000	violeta	verde amarelado	299
450	22 200	azul	amarelo	266
500	20 000	verde azulado	vermelho	239
550	18 200	verde	púrpura	218
600	16 700	amarelo	azul	199
650	15 400	cor de laranja	verde azulado	184

<sup>21</sup> Para a interconversão das unidades de energia, recorra à p. 97.

<sup>22</sup> Corpos iluminados aparecem na cor passiva, enquanto a própria fonte de luz aparece na cor ativa.

700	14 300	vermelho	verde azulado	171
750	13 300	vermelho escuro	verde azulado	160
800	12 500	infravermelho	preto	150

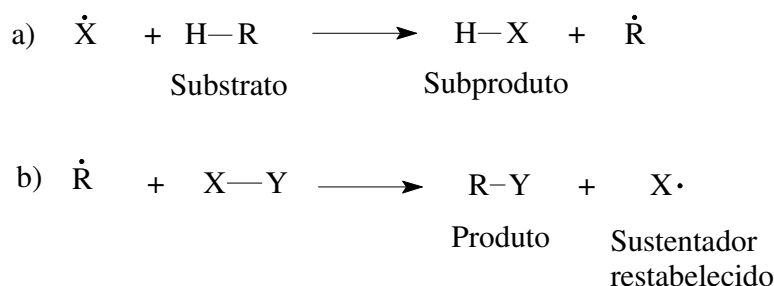
A eficácia da irradiação, isto é, o grau de interação entre matéria e radiação eletromagnética, depende também de fatores estatísticos. Na verdade, somente uma pequena porcentagem de fótons que chega à molécula-alvo, realmente consegue quebrá-la. Essa taxa se chama rendimento de quanta.

#### Ciclo reacional ou "Propagação"

O ciclo reacional (também chamado de propagação da cadeia cinética) é a série de reações, geralmente formulada em duas ou três etapas, onde ocorre a derivatização do substrato e a reconstituição do radical sustentador. Cada etapa não é muito exo nem endotérmica; na soma, as reações do ciclo são ligeiramente exotérmicas. Ao mesmo tempo, as energias de ativação de todas as etapas são bastante baixas, significa que o ciclo é percorrido com alta velocidade. Ao tiver reagente em alta concentração, os ciclos da propagação decorrem em sequência muito rápida. Assim, não há tempo suficiente de dissipar o calor ao ambiente. O calor - mesmo tendo pequena contribuição a cada ciclo - acumula-se no local da reação que, pela lei de *Arrhenius*, acelera as etapas reacionais. Este "efeito auto-catalítico" leva, no pior caso, à explosão térmica <sup>23</sup>. Por esta razão o experimentador sempre que possível, deve trabalhar com sistemas diluídos o que facilita o controle da temperatura e diminui o perigo de explosões.

Na primeira etapa da propagação o radical sustentador X· é consumido e no final da última etapa restabelecido – porém, a partir de uma outra molécula, X-Y. Então a reatividade do radical foi propagada para a próxima molécula de reagente. O radical sustentador X· pode (mas não precisa necessariamente) ser idêntico com uma parte da molécula iniciadora.

#### Propagação:



<sup>23</sup> No caso especial da polimerização radicalar em massa, tem-se mais um argumento para auto-aceleração, conhecido como "efeito de gel" ou "efeito de *Norrish-Trommsdorff*". Quando chegar a rendimentos acima de 80%, a viscosidade do sistema reacional aumenta bastante porque o produto, o polímero vinílico soluto em pouco monômero, é um gel de alta viscosidade. Quando a viscosidade aumenta, os movimentos dos reagentes são cada vez mais lentos e a velocidade de qualquer etapa reacional torna-se dependente do transporte (diffusion control), em vez da energia de ativação (reaction control). As etapas rápidas sofrem mais do que as lentas. Como o término é a etapa mais rápida de todas, então sofre um retardamento antes da iniciação e da propagação. Ou seja, nesta fase o equilíbrio entre iniciação e término (steady state, velocidade constante) é perturbado e de repente têm-se mais cadeias em crescimento.



Na primeira etapa da propagação (recomendação da IUPAC:  $D_{RH}$ ) há reação entre o radical sustentador e o substrato hidrocarbônico. Dos dois possíveis pares de produtos,  $H-X + R\cdot$  e  $R-X + H\cdot$ , somente é realizado o primeiro, já que a formação do radical hidrogênio custaria mais energia do que a do radical carbono (compare a argumentação com os tamanhos dos orbitais do elétron desemparelhado, na p. 49).

Nesta primeira etapa é definido o local da substituição, caso tiver vários sítios onde o substrato R-H pode ser substituído. Para o resultado preparativo a questão fundamental é: aonde o substrato será atacado pelo radical? Qual dos seus hidrogênios será transferido para o radical  $X\cdot$ ?

Existe uma diferença fundamental entre substituição nucleofílica e radicalar. Na  $S_N$  a etapa da substituição envolve o ataque ao “núcleo” da molécula, quer dizer, ao carbono. Na  $S_R$ , por outro lado, o radical está atacando a periferia do substrato, então diretamente o hidrogênio! Este comportamento se explica pela alta reatividade do radical atacante que procura juntar-se com o primeiro átomo do substrato que encontra. Então, um argumento pesado na questão da regiosseletividade (ver p. 61) é certamente a frequência com que certo tipo de hidrogênio aparece na periferia do substrato.

A altíssima reatividade dos radicais tem duas consequências preparativas positivas:

1. Em substituições radicalares geralmente não se observa a quebra de ligações C-C no substrato, já que essas ligações são localizadas no interior da molécula.
2. A alta reatividade e a curta meia-vida dos radicais não permite rearranjos no esqueleto hidrocarbônico do substrato.

Na última etapa da propagação (etapa b, no esquema acima) forma-se o produto, R-Y, sob emparelhamento de elétrons. Ocorre transferência de um átomo (ou grupo) radical  $Y\cdot$ , do reagente X-Y para o radical intermediário  $R\cdot$ . Ao mesmo tempo, o radical sustentador da cadeia,  $X\cdot$ , é reformado. Note-se que esta etapa da propagação não tem mais relevância sobre o local da  $S_R$  dentro do substrato.

### Cadeia cinética

Número médio de ciclos reacionais que são percorridos, a partir de um radical iniciador. Um valor típico para o comprimento da cadeia cinética é  $10^6$ , encontrado na cloração de metano na fase gasosa, iniciada por luz. Este valor reflete a grande facilidade com que as etapas da propagação são percorridas<sup>24</sup>.

Atenção: o comprimento da cadeia cinética não deve ser confundido com o comprimento físico da cadeia do produto que se forma durante uma polimerização radicalar (ver p. 73. Para evitar confusão com as expressões “cadeia” e “comprimento”, é recomendado usar “grau de polimerização”, para descrever o tamanho físico de polímeros vinílicos).

### Radical sustentador

Aquele radical que é consumido na primeira reação de propagação e reformado na última etapa da propagação. A concentração deste radical é muito baixa e aproximadamente

---

<sup>24</sup> Essa é a causa principal para o buraco de ozônio: milhares de moléculas de  $O_3$  podem ser destruídas por apenas um radical iniciador (por exemplo, um radical de hidrocarboneto halogenado, “CFC”).

constante ao longo da síntese. Na físico-química esta aproximação é conhecida como "princípio da quase-estacionaridade de *Bodenstein*".

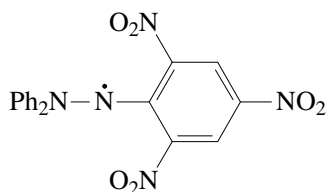
O radical sustentador da cadeia cinética nem necessariamente é idêntico ao radical iniciador.

### Inibidores

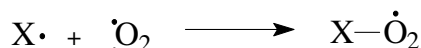
São sequestradores ou armadilhas de radicais que podem ser classificados em dois grupos:

1) Radicais pouco reativos ou até mesmo estáveis que se combinam com os sustentadores da cadeia. Em casos onde apenas uma parte dos radicais é consumida, eles têm o papel de reguladores. Isso é muito importante na polimerização radicalar, na qual representa a ferramenta mais poderosa para regular a velocidade da reação e o grau de polimerização do produto.

Exemplos são: os sais paramagnéticos dos metais de transição <sup>25</sup>, NO (marrom), vermelho de Wurster (ver p. 625), o radical da 1,1-difenil-2-picrilidrazina (roxo; estável!):



Atenção: o oxigênio tripleto (= molécula O<sub>2</sub> no estado fundamental), embora uma molécula radicalar estável, não funciona como inibidor. Isso se deve ao fato de se tratar de um birradical:



Conforme esta equação a espécie radicalar transformou-se em outra espécie radicalar, mas não foi extinta.

Como pode ser visto nesta pequena seleção, a maioria dos radicais é colorida. No ato da combinação com um outro radical estes compostos perdem sua coloração. Assim, a sua concentração pode ser facilmente monitorada por espectroscopia UV-VIS.

2) Compostos comuns que reagem com os radicais sustentadores, formando radicais pouco reativos.

Exemplos são hidroquinona, quinona, benzofenona, iodo, tióis (= mercaptanos), compostos orgânicos de chumbo e estanho.

Na indústria dos plásticos se usam os inibidores dos radicais também no produto acabado, como "estabilizantes de UV", e na indústria de alimentos como "antioxidantes" (ver p. 79).

<sup>25</sup> Todos os complexos "high-spin" dos metais de transição são, na verdade, radicais. O fato de que o(s) elétron(s) desemparelhado(s) se encontra(m) em orbitais *d*, porém, faz com que a sua reatividade fique bem inferior à dos radicais  $\pi$  e  $\sigma$  que foram apresentados na p. 52.

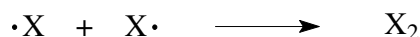
Tempo de indução

Também chamado de tempo de inibição, é o tempo percorrido até todo inibidor ser consumido. Depois deste período a cadeia se propaga de maneira regular, isto é, por uma grande número de ciclos e de alta velocidade.

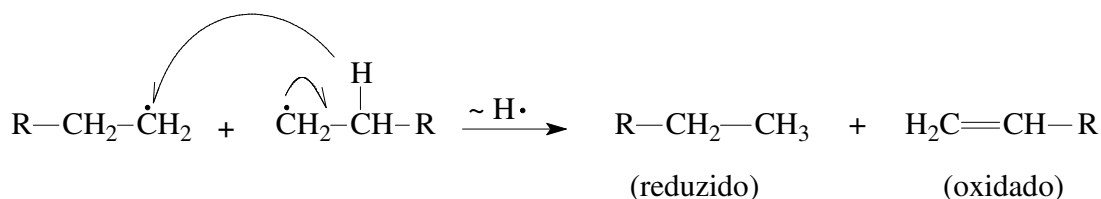
Término da cadeia cinética

Existem várias possibilidades de parar a cadeia das reações de propagação:

a) Por recombinação (caso os dois radicais sejam idênticos, se fala também em dimerização; recomendação da IUPAC: A<sub>R</sub>):



b) Por desproporcionamento<sup>26 27</sup> (recomendação da IUPAC: D<sub>RH</sub>):



c) Por oxidorredução com substâncias estranhas (= inibidores, ver p. 55 e p. 79):

Compostos usados como inibidores e reguladores (enxofre, chumbo, metais de transição, Fe<sup>2+</sup> e Cu<sup>2+</sup>, entre outros) podem ligar-se ou aproximar-se ao radical, efetuando uma oxidorredução. O mecanismo discutido é a transferência de elétrons desemparelhados chamado **SET** (ver p. 50).

Na ausência de moléculas estranhas a recombinação e o desproporcionamento de radicais são as únicas reações de término possíveis. Estes processos são observados, especialmente quando a S<sub>R</sub> é feita em fase gasosa, onde o contato com moléculas estranhas (proveniente do solvente ou da parede do recipiente) naturalmente é muito raro.

Foi mencionado acima que as etapas da propagação requerem menos energia de ativação do que a etapa da iniciação, portanto sendo mais rápidas. Já as reações do término são mais rápidas ainda - na verdade são as mais rápidas que existem na química (constante de

<sup>26</sup> Por "desproporcionamento" se entende as reações simultâneas de oxidação e de redução, quando acontecem no mesmo tipo de substrato - neste exemplo no radical carbono. Também existem exemplos na química orgânica para a reação reversa desta, daí chamada de "comproporcionamento": duas moléculas com diferentes números de oxidação reagem para formar duas moléculas com NOX idênticos.

<sup>27</sup> Neste esquema usou-se flechas com meia ponta. Estas "fish hooks" são comumente usadas para indicar movimentos de elétrons não emparelhados.

velocidade típica:  $k_{\text{recomb}} \approx k_{\text{despr}} \approx 10^9 \text{ l}^2 \cdot \text{mol}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ ). Dois radicais, logo se aproximam um do outro em posições favoráveis, necessitam quase nenhuma energia de ativação para reagirem, no sentido do término. A reação fortemente exotérmica acontece quase instantaneamente e termina assim duas cadeias cinéticas.

$$v_{\text{término}} = (k_{\text{recomb}} + k_{\text{despr}}) \cdot [\text{Radical1}] \cdot [\text{Radical2}].$$

Por isso, a concentração atual de radicais na mistura reacional é sempre muito baixa. Suas velocidades dependem basicamente das leis da estatística, isto é, estão fora do controle do experimentador. Uma reação do tipo *c*, por outro lado, mostra-se bastante apropriada para controlar o acontecimento durante uma  $S_R$  que corre o perigo de explodir. Suas concentrações regulam efetivamente o comprimento da cadeia cinética. Em polimerizações vinílicas radiculares, por exemplo, compostos de atividade oxidorrredutiva são usados como reguladores para ajustar o comprimento da cadeia cinética e, conseqüentemente, também a massa molecular do polímero produzido. Em quantidades maiores eles inibem a reação radicalar. Uma outra aplicação famosa é a do tetraetilchumbo, que até os anos 80 do século passado foi usado como aditivo em gasolina com a finalidade de controlar as combustões no motor, isto é, evitar ignições prévias que podem danificar o motor (ver também p. 79).

Resumindo: o mecanismo da substituição radicalar em cadeia pode ser formulado em três partes: **início, propagação e término**.

Segue uma discussão mais aprofundada das etapas da propagação.

### 1.4.3 Discussão da propagação

Sob quais condições pode-se esperar uma longa cadeia cinética?

Na maioria das reações radiculares uma longa cadeia cinética é desejada. Isto se consegue com um alto padrão de limpeza na vidraria e pureza dos reagentes. As vantagens são um produto limpo e pouco gasto em iniciador e energia. Caso contrário, pode-se esperar um alto consumo do iniciador, possivelmente pela junção com o substrato, o que leva a um produto paralelo indesejado.

O problema é, como já foi mencionado, que as reações de término são extremamente rápidas. Uma consequência prática é que existem somente poucas reações de propagação que são rápidas o suficiente para concorrer com as reações do término. Como será explicado a seguir, estas são apenas etapas exotérmicas. Além disso, para assegurar a reação desejada, as concentrações dos reagentes devem ser mantidas mais altas possíveis.

As seguintes considerações devem ilustrar essas restrições e necessidades. A primeira etapa da cadeia quase sempre é a mais difícil. Sua velocidade pode ser calculada por  $v_1 = k_1[\text{radical}][\text{substrato}]$ . Para a etapa do término onde contribuem recombinação e desproporcionamento dos radicais se obtém  $v_{\text{término}} = k_2 \cdot [\text{radical}]^2$ , com  $k_2 = k_{\text{recomb}} + k_{\text{despr}}$ . Como visto acima,  $k_2$  tem um valor extremamente alto. Certamente vale:  $k_2 \gg k_1$ .

Segundo as leis da cinética, a energia de ativação,  $E_a$  (que é aproximadamente igual à entalpia de ativação,  $\Delta H^\ddagger$ ), determina a constante de velocidade:

$$k = A \cdot e^{-\frac{E_a}{RT}} \approx A \cdot e^{-\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}} \quad \text{Equação de Arrhenius}$$

( $A$  = fator de frequência,  $R$  = constante dos gases,  $T$  = temperatura absoluta em K,  $\Delta H^\ddagger$  = entalpia de ativação)

A entalpia de ativação não deve ser confundida com a entalpia da reação,  $\Delta H_R$ : enquanto  $\Delta H^\ddagger$  representa o morro de ativação e determina a velocidade,  $\Delta H_R$  representa a diferença em energia entre reagentes e produto e determina o grau de conversão em reações equilibradas. Mesmo assim, podemos relacionar as duas grandezas numa estimativa grosseira, resultado dos gráficos no capítulo 1.4.4:

- Para reações exotérmicas ( $\Delta H_R < 0$ ) se esperam energias de ativação  $\Delta H^\ddagger$  baixas; então elas deveriam ocorrer rapidamente.
- Para reações endotérmicas ( $\Delta H_R > 0$ ) esperam energias de ativação  $\Delta H^\ddagger$  altas ( $> \Delta H_R$ ), portanto são reações lentas<sup>28</sup>.

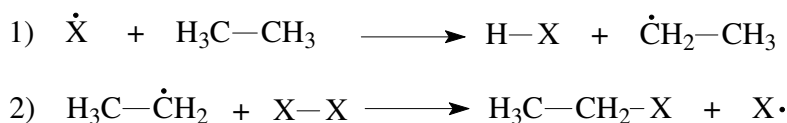
A base desta estimativa podemos entender porque apenas reações exotérmicas são apropriadas como etapas da propagação. Etapas endotérmicas na propagação, por outro lado, fornecem curtas cadeias cinéticas, pois ocorrem muito devagar em comparação ao término; na maioria destes casos não há reação nenhuma entre substrato e radical porque o último consegue estabilizar-se ou reagir de outra maneira.

Sob ótimas condições termodinâmicas as velocidades de propagação e término entram, após um curto período de indução, em equilíbrio cinético. Significa que a relação entre  $v_1$  e  $v_2$  fica constante até o consumo total dos reagentes. Tipicamente decorrem dez mil ciclos de propagação, a cada reação de término:

$$v_1 \approx 10.000 \cdot v_2.$$

Desta maneira a reação fica controlada e, ao mesmo tempo, o produto é obtido em alta velocidade e pureza. Desvios da relação  $v_1/v_2$  em ambas as direções causariam desvantagens ou até perigos: velocidades baixas na propagação levam a velocidades reacionais demoradas, altos gastos em iniciador e muitos produtos paralelos; a insuficiência do término pode levar à explosão térmica.

Exemplo: As etapas da propagação da halogenação radicalar do etano são:



Entalpia de reação (kJ·mol <sup>-1</sup> )	X = Cl	X = Br
Etapas 1	- 19	+ 46
Etapas 2	- 96	- 71

<sup>28</sup> Essas regras podem ser verificadas na Figura 6 (p. 65) e Figura 7 (p. 66), respectivamente.

A primeira etapa da propagação é evidentemente a mais difícil e determina a velocidade da  $S_R$ . Isto não só vale para a halogenação, mas também para a maioria das outras substituições radiculares que ocorrem via mecanismo em cadeia.

No caso da cloração ambas as etapas são exotérmicas, então ocorrem rapidamente. Portanto, pode-se esperar bom andamento da reação e longas cadeias cinéticas. Ao invés disto, a bromação direta do etano (assim como a dos demais hidrocarbonetos saturados) é difícil. Da tabela acima pode-se ver que a primeira etapa da propagação é endotérmica, então não pode concorrer com o término. Neste exemplo se vê que uma discussão das entalpias das etapas de propagação permite prever o funcionamento de uma reação em cadeia. Elas podem ser calculadas com base em valores termodinâmicos tabelados, conforme mostrado a seguir.

#### Entalpias de dissociação homolítica

As entalpias de dissociação,  $\Delta H_{\text{diss}}$ , de ligações covalentes simples são conhecidas para todas as combinações atômicas. Os valores de  $\Delta H_{\text{diss}}$  são idênticos com os das energias das ligações covalentes (ver tabela no anexo 2 deste livro), porém contam positivamente, enquanto as energias das ligações entram negativamente nos cálculos termodinâmicos<sup>29</sup>. Apenas uma pequena seleção destes valores realmente é necessária para calcular as entalpias das reações orgânicas que costumam decorrer em cadeia radicalar.

Tabela 6. Energias de dissociação homolítica de alguns substratos e reagentes.

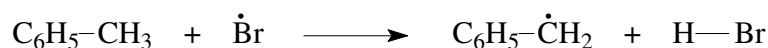
Substratos	$\Delta H_{\text{diss}}$ (kJ·mol <sup>-1</sup> )	Reagentes	$\Delta H_{\text{diss}}$ (kJ·mol <sup>-1</sup> )
H <sub>3</sub> C—H	435	H-F	568
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —H (fenílico)	431	H-Cl	429
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> —H (prim.)	410	H-Br	368
(H <sub>3</sub> C) <sub>2</sub> CH—H (sec.)	393	H-I	297
(H <sub>3</sub> C) <sub>3</sub> C—H (terc.)	380	H-H	436
		F-F	158
H <sub>2</sub> C=CH—CH <sub>2</sub> —H (alílico)	355	Cl-Cl	244
		Br-Br	193
	355		

<sup>29</sup> Observação: as energias de dissociação heterolítica geralmente são bem mais altas do que as da dissociação homolítica, por que a separação das cargas custa energia extra.

C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -H (benzílico)		I-I	151
--	--	-----	-----

Vale ressaltar que as energias de dissociação de ligações C-C são até mais baixas (340 a 370 kJ·mol<sup>-1</sup>) do que as ligações C-H, porém o ataque do radical sempre ocorre na periferia do substrato (ver p. 58 e p. 61). As ligações C-C geralmente não são afetadas em reações radiculares porque são no interior da molécula, ou seja, blindadas por hidrogênios. Isto mostra que nem tudo pode ser explicado pela termodinâmica, mas também é afetado pela geometria molecular e pela alta velocidade com que os radicais reagem. A reatividade total se compõe então dos argumentos energéticos, estatísticos, estéricos e cinéticos.

Todavia, a tabela acima permite estimar a reatividade e a viabilidade geral de reações radiculares em cadeia. Para a primeira etapa da propagação da bromação do tolueno, por exemplo, se obtém:



$$\Delta H_R = \Delta H_{\text{diss}}(\text{benzílico}) - \Delta H_{\text{diss}}(\text{HBr}) = 355 - 368 = -13 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}.$$

Pode-se esperar então um bom funcionamento da bromação radicalar direta do tolueno. Igualmente, no propeno deve ser possível introduzir o bromo em posição alílica por meio de radicais (Atenção: em alquenos mais complexos pode ocorrer isomerização alílica que leva a uma mistura de produtos diferentes!).

As contas energéticas discutidas neste e no último item confirmam o que foi dito sobre as reações em cadeia: qualquer etapa da propagação envolve bem menos energia do que a etapa da iniciação (que é geralmente 100 kJ mol<sup>-1</sup> ou mais, ver p. 51).

#### 1.4.4 Reatividade e seletividade no substrato

São três fatores que influenciam na reatividade de certa ligação no substrato:

1. Quantas ligações de certo tipo existem na molécula a ser submetida à S<sub>R</sub>?
2. Qual a posição da ligação dentro da molécula: bem exposta ou escondida?
3. Quanta energia se precisa para soltar o "abandonador" (que quase sempre é um radical H·)?

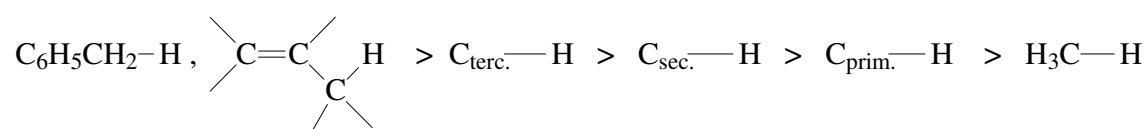
Os primeiros dois fatores determinam a disponibilidade da ligação C-H. Mais importante em moléculas-alvos de estrutura simples é o argumento estatístico, quer dizer, quantas ligações C-H distinguíveis o substrato tem. Um cálculo da distribuição dos produtos a base dos pesos estatísticos será apresentado na p. 64. Mas também a localização da ligação C-H e a geometria do substrato influenciam na seletividade. Ligações que são blindadas, ou seja, que são localizadas no interior do substrato, são menos expostas ao ataque do radical do que grupos na periferia. Este fator torna-se especialmente importante quando explicar a inércia das ligações C-C do substrato, em comparação com as ligações C-H. Como todas as ligações C-C se encontram no interior e as ligações C-H geralmente na periferia do substrato, apenas as últimas reagem com o radical sustentador. Em muitos substratos os

fatores geométricos e estatísticos dominam o argumento energético, terceiro argumento da lista acima. Sob aspectos preparativos, isto significa: o resultado da substituição radicalar é realmente a doação de  $H\cdot$  ao radical, enquanto uma degradação do esqueleto hidrocarbônico fica ausente.

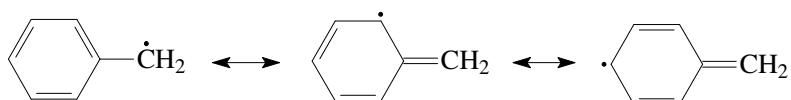
A energia de dissociação da ligação C-H é geralmente o argumento mais importante para a viabilidade da propagação da cadeia cinética, ou seja, para estimar a viabilidade geral da  $S_R$ . Mas também é importante para prever o local exato da substituição em substratos de geometria simples: ligações C-H fracas são atacadas de preferência, antes de ligações fortes.

Na p. 64 será apresentado um exemplo calculado, uma predição da distribuição dos produtos da mono-cloração, com base nos fatores energia de dissociação e peso estatístico. A sequência de reatividade frente o radical sustentador coincide com a ordem que achamos para os carbocátions (ver p. 42). Isto implica que a facilidade relativa das cisões homolíticas de C-H é semelhante à das quebras heterolíticas de C-X. Essa coerência é confirmada para a maioria das ligações covalentes – menos as mais polares, onde uma grande parte da energia de dissociação se deve à atração eletrostática.

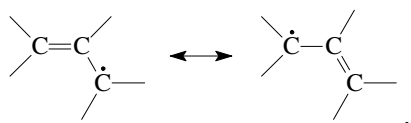
Sequência de reatividade frente radicais:



A facilidade de quebrar ligações C-H em posição benzílica e alílica pode ser explicada pela estabilidade de ressonância do radical produzido na 1ª etapa da propagação:



e



As diferenças nas entalpias de dissociação em hidrocarbonetos saturados, por outro lado, não se devem a diferentes estabilidades dos radicais alquílicos. Isto é realmente um fenômeno do estado fundamental, então uma verdadeira propriedade da ligação C-H.

As diferenças em reatividade das ligações C-H se evidenciam ao estabelecer competição entre diferentes substratos. Este seria o caso quando se expõe, por exemplo, uma mistura de tolueno e etano 1 : 1, a uma quantidade insuficiente do reagente radicalar. Através da



análise dos produtos pode-se deduzir as velocidades relativas das propagações de cadeia - por sua vez as etapas mais difíceis do processo.

Um olhar mais detalhado ao contato entre radical e substrato deixa reconhecer diferenças em reatividade do mesmo substrato, ao ser tratado com radicais diferentes. A argumentação a seguir é conhecida como postulado de *Hammond-Polanyi*. Como a transferência do hidrogênio, na primeira etapa da propagação, é levemente exotérmica, a ligação C-H do substrato é pouco esticada no momento de maior energia (= “complexo ativado”). Pode-se afirmar um caráter menos radicalar no carbono neste complexo ativado. Mais exotérmica a etapa, menor o caráter radicalar do substrato. As linhas pontilhadas no complexo ativado representam as ligações em fase da sua criação/rompimento. Note-se que são de comprimentos desiguais:

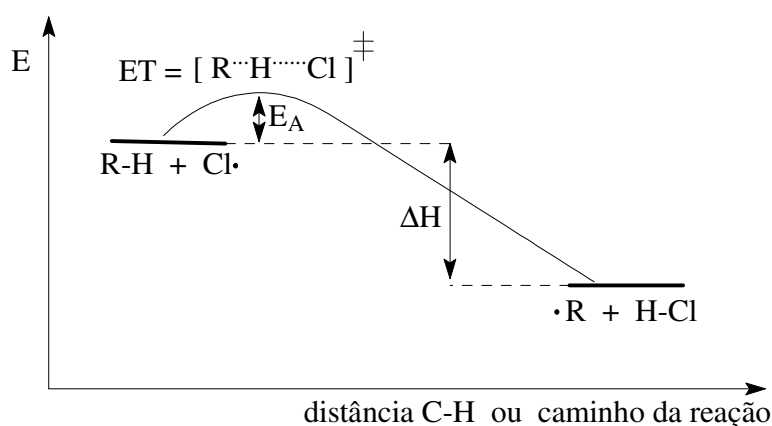


Figura 6. Coordenada da primeira etapa da propagação: a transferência do radical  $Cl\cdot$  ao substrato passa por um estado de transição com pouco caráter radicalar no esqueleto carbônico R.

O postulado de *Hammond-Polanyi* não se restringe às reações dos radicais, mas vale em geral: mais exotérmica uma etapa, maior a semelhança do complexo ativado com o substrato. Mais endotérmica uma etapa, maior a semelhança do complexo ativado com o produto.

Este postulado, aplicado à cloração radicalar onde se têm etapas claramente exotérmicas, explica porque tolueno reage até menos do que ciclohexano. Conforme a sequência de reatividade frente radicais, um carbono benzílico deveria ser muito mais reativo do que um carbono secundário. Decisiva é sempre a situação no estado de transição (ET) porque a estabilidade do ET determina a velocidade e então o caminho da reação. Agora, com tão pouco caráter radicalar no grupo R, neste mesmo ET, o argumento da estabilização por ressonância que foi destacado no último capítulo como causa principal da reatividade do tolueno, tornou-se subdominante. Em geral podemos afirmar que, quanto mais exotérmica a primeira etapa da propagação, menos importante a estimativa termodinâmica da  $S_R$ , feita através das energias de dissociação no substrato. E vice versa: quanto menos exotérmica a primeira etapa da propagação, mais importante a energia de rompimento da ligação R-H e a estabilidade termodinâmica do radical  $R\cdot$ .

Isto pode ser também verificado ao comparar cloração e bromação do tolueno.

Na bromação, por sua vez um processo menos exotérmico ou até endotérmico, o complexo ativado fica mais distante do nível dos reagentes, conforme mostrado na Figura 7. No ponto de maior energia o hidrogênio afastou-se largamente do carbono. Assim, o caráter radicalar da molécula do substrato é mais pronunciado. Para o tolueno isto significa uma vantagem porque agora aproveita mais da estabilização por ressonância. Finalmente ele reage bem mais rápido com  $\text{Br}\cdot$  do que um alcano simples. Do ponto de vista do radical  $\text{Br}\cdot$  pode-se afirmar que a seletividade é alta para a posição benzílica.

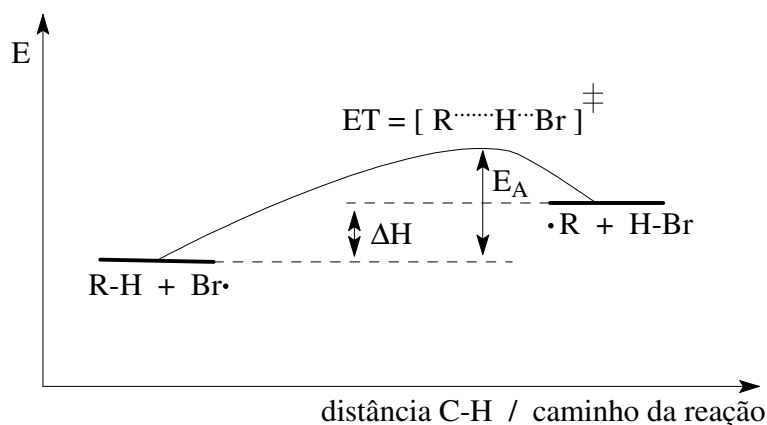


Figura 7. Coordenada da primeira etapa da propagação: a transferência do radical  $\text{Br}\cdot$  ao substrato passa por um estado de transição com pronunciado caráter radicalar no esqueleto R.

Podemos então concluir que o postulado de *Hammond-Polanyi*:

Comparando diferentes radicais que atacam determinado substrato, podemos afirmar que quando mais reativo o radical, menos caráter radicalar ele impõe ao substrato no estado de transição. A influência da estabilidade do radical  $\text{R}\cdot$  sobre a velocidade da propagação torna-se um argumento de menor peso.

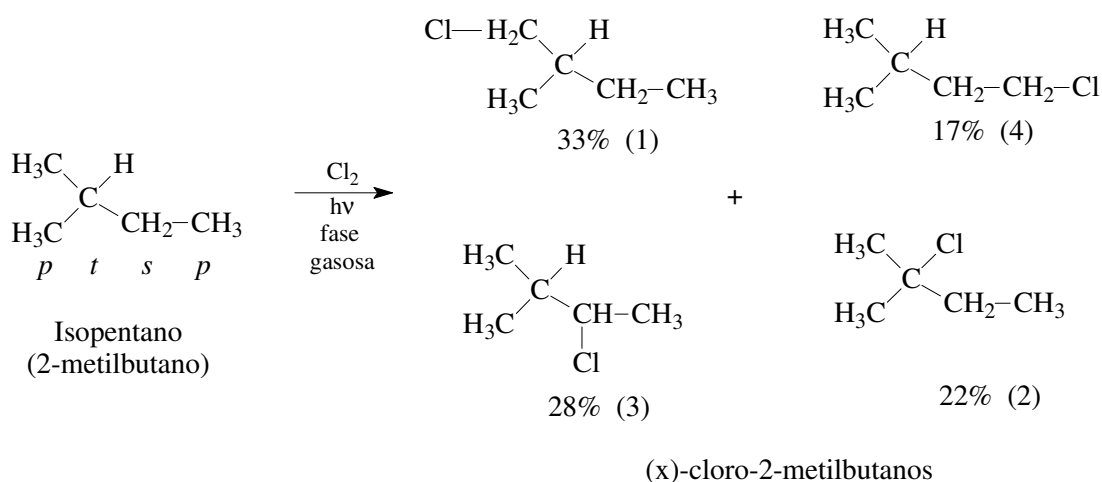
Comparando diferentes substratos a serem substituídos por determinado radical, não interfere na sequência de reatividades frente ao radical, conforme estabelecida na p. 62, mas reprime o peso deste argumento energético, em relação aos outros argumentos, estatístico e estérico.

### 1.4.5 Halogenação radicalar

Todas as reações discutidas neste capítulo têm em comum a criação de uma ligação carbono-halogênio, em alguma etapa reacional da propagação.

#### Cloração com $\text{Cl}_2$ em fase gasosa

O isopentano, ou 2-metilbutano, representa um substrato de estrutura bastante complexa, ao entrar em contato com radicais. Ele tem 12 hidrogênios: 9 em carbonos primários, 2 num carbono secundário e um no terciário - e todos eles podem ser atacados pelo radical  $\text{Cl}\cdot$  :



A partir dos rendimentos e do número de ligações a serem substituídas no substrato pode-se calcular a reatividade relativa de cada ligação C-H. O radical cloro é muito reativo (isto é indicado, entre outros, pela alta entalpia de formação do subproduto HCl, com  $\Delta H_{\text{form.}} = -\Delta H_{\text{diss.}} = -430 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) e por isso mostra baixa seletividade frente às diferentes ligações C-H.

Para a cloração radicalar em fase gasosa tem-se a seguinte seletividade:

Carbono primário : secundário : terciário = 1 : 2,5 : 4

Esse é um bom exemplo da regra geral de que **seletividade e reatividade são propriedades inversamente proporcionais**. Os valores relativos dados acima não só valem para a cloração do isopentano, mas podem ser aplicados em qualquer outro substrato hidrocarbônico saturado. Os produtos de cloração e suas porcentagens podem ser preditos com alta exatidão, conforme mostrado na tabela a seguir.

	Número de ligações	Reatividade relativa	Reatividade x ocorrência	Rendimento dos isômeros em %
<b>C<sub>prim.</sub>-H</b>	9 (6 + 3)	1	9	50 (33,3 + 16,6)
<b>C<sub>sec.</sub>-H</b>	2	2,5	5	28
<b>C<sub>terc.</sub>-H</b>	1	4	4	22

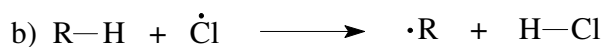
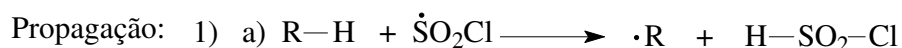
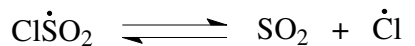
Além das inconveniências práticas de trabalhar em fase gasosa, sua baixa seletividade limita bastante o valor preparativo desta cloração. Porém, em algumas sínteses industriais a formação de vários produtos isoméricos é até desejada. No laboratório, no entanto, devem-se evitar misturas de produtos, pois o isolamento de cada um é demorado e caro. A cloração se restringe, portanto, a substratos de estrutura bastante simples ou altamente simétrica (por exemplo, hidrocarbonetos alicíclicos, neopentano, aromáticos).

Ao conduzir a reação em um solvente inerte, tal como CS<sub>2</sub>, CCl<sub>4</sub> ou benzeno, a seletividade da cloração é diferente. O radical Cl· forma um complexo  $\pi$  com as moléculas do solvente e, assim, recebe mais estabilidade. Portanto, sua reatividade cai e sua seletividade umenta.

Cloração com cloreto de sulfurila, SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Um efeito interessante é o aumento da seletividade da cloração, na presença de SO<sub>2</sub> na atmosfera gasosa. Nestas condições a seletividade de carbono primário : terciário é de 1 : 10. Isto se deve à formação prévia de cloreto de sulfurila, SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

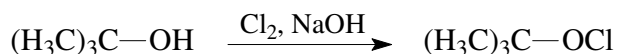
Sob influência de um iniciador formam-se os radicais sustentadores:



Com certeza a etapa 1(a) participa na propagação, provavelmente também a etapa 1b. Se fosse apenas a etapa 1(b), resultaria a mesma seletividade do que na cloração direta onde o único sustentador é o radical cloro ( $p : t = 1 : 4$ ).

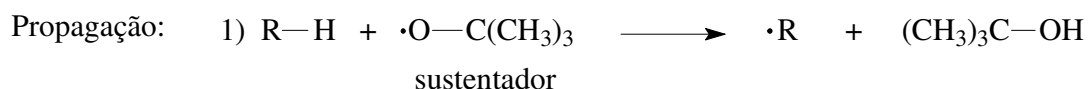
Cloração com hipoclorito de *t*-butila

Uma alta seletividade na cloração se obtém por um processo em solução usando hipoclorito de *t*-butila que é feito *in situ*, a partir de *t*-butanol e cloro em ambiente alcalino:



Com iniciador ou luz UV forma-se o radical sustentador (H<sub>3</sub>C)<sub>3</sub>C-O· cuja seletividade frente ao substrato é bastante elevada, em comparação ao radical cloro.

Seletividade carbono primário : terciário = **1 : 40**.

Bromação com Br<sub>2</sub> ou NBS (N-bromossuccinimida) em CCl<sub>4</sub>

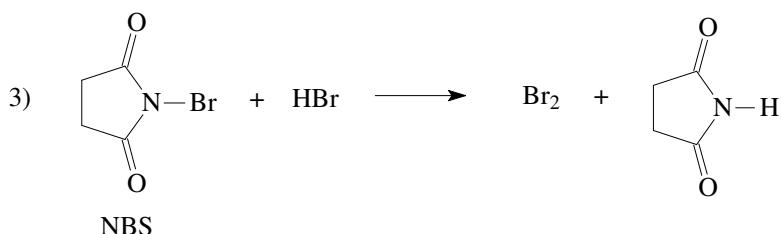
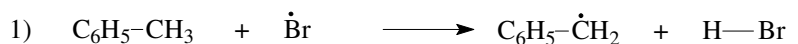
O radical bromo é bem menos reativo e então mais seletivo do que o cloro. Se houver um substrato com ligações C-H nas posições benzílica ou alílica, a substituição por bromo ocorrerá de preferência nestas posições. Além disso, a dupla ligação C=C do substrato alílico pode também ser atacada diretamente pelo radical, sem abstrair um H·. Este caminho

levará, no final das etapas da propagação, ao sumiço da dupla ligação e à adição de dois bromos no lugar dela.

No entanto, em outro locais do substrato, por exemplo, num carbono alifático longe da dupla ligação, não será atacado pelo radical  $\text{Br}\cdot$ , conforme previsto pela consideração energética na p. 64 e os valores na Tabela 6.

A iniciação pode ser efetuada por peróxidos ou luz UV, gerando o radical  $\text{Br}\cdot$ .

Mecanismo da bromação com NBS, segundo *Goldfinger*:

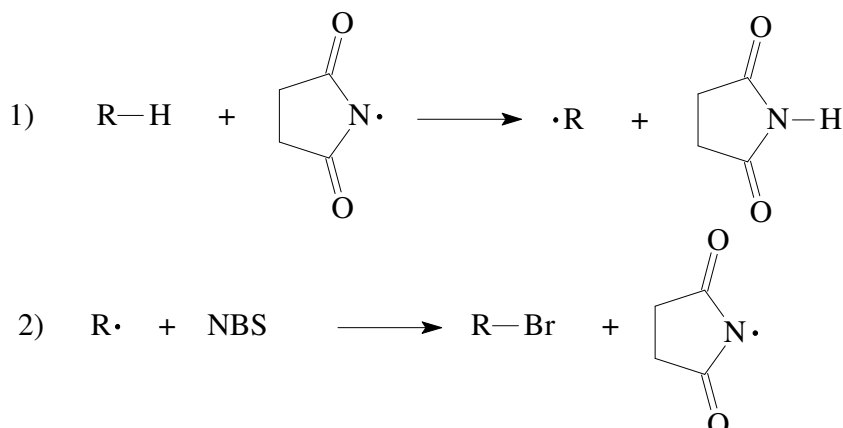


A propagação da cadeia consiste das etapas 1 e 2, tanto na reação com  $\text{Br}_2$  quanto com NBS. Também a etapa da iniciação é idêntica para a bromação com  $\text{Br}_2$  e NBS, pois o NBS sempre contém bromo elementar como impureza que iniciará as cadeias de substituição. O que faz a diferença entre estes reagentes é a reação 3 que somente funciona com NBS. Ela faz com que a concentração de bromo fique constante porque esta reação produz bromo somente na medida que  $\text{HBr}$  – o subproduto da reação 1 – estiver liberado. Assim, é possível manter a mesma concentração em reagente  $\text{Br}_2$ . Na verdade se trata de uma concentração bastante baixa, durante toda a síntese. O efeito benéfico é a repressão de reações paralelas (ver exemplo prático abaixo).

Foi comprovado que, sob estas condições, o radical sustentador da cadeia não é o NBS, mas o  $\text{Br}\cdot$ , pois ambas as técnicas de bromação, com NBS e com  $\text{Br}_2$  mostram a mesma seletividade e reatividade. Explica-se este comportamento pela insolubilidade do NBS no solvente,  $\text{CCl}_4$ . Então o NBS e o substrato quase não entram em contato direto. A reação 3, por outro lado, ocorre na interface polar-apolar porque o  $\text{HBr}$  mostra baixa solubilidade em  $\text{CCl}_4$ .

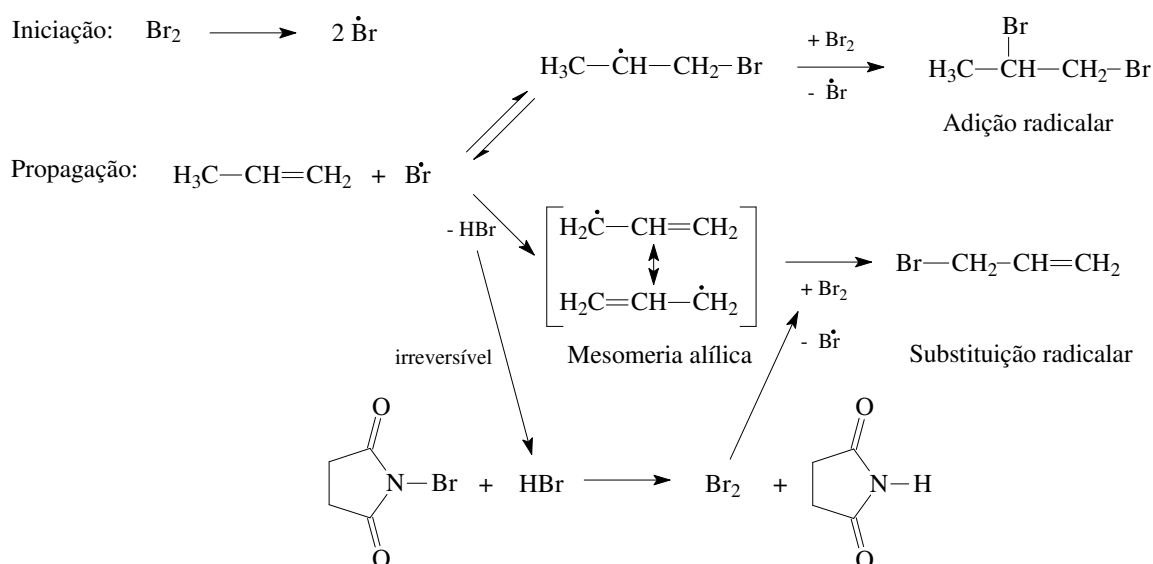
A situação é diferente ao trabalhar com NBS dissolvido em acetonitrila<sup>30</sup>. Acha-se uma seletividade totalmente diferente à da bromação direta, mais semelhante à da cloração. Neste caso realmente o  $\text{NBS}\cdot$  é o sustentador da cadeia. O mecanismo dado abaixo foi proposto por *Bloomfield*:

<sup>30</sup> A molécula da succinimida é bastante polar, portanto é bem solúvel em solventes polares, tal como acetonitrila.



### Substituição de bromo em posição alílica verso adição de bromo na dupla ligação

A bromação do propileno mostra claramente que existem dois caminhos alternativos na propagação da cadeia radicalar que dão origem a dois produtos diferentes.



Duas reações estão concorrendo pelo radical  $\cdot\text{Br}$ : a adição na dupla ligação e a substituição em posição alílica. No caminho da adição o radical intermediário tem que esperar uma molécula de  $\text{Br}_2$  para seguir até o final e formar o produto, 1,2-dibromopropano (subproduto: o radical sustentador  $\cdot\text{Br}$ ). Porém, durante toda a reação a concentração de  $\text{Br}_2$  fica baixa e aproximadamente constante, usando NBS como fonte do bromo. Por esta razão o radical intermediário se estabiliza por reação reversa o que significa que o rendimento em produto de adição fica baixo.

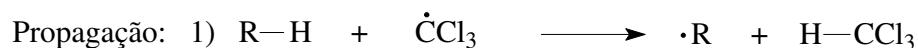
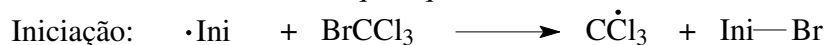
Na  $\text{S}_\text{R}$ , por outro lado, o radical alílico é realmente forçado a esperar a chegada do  $\text{Br}_2$  porque não existe uma reação reversa da primeira etapa. Isto se explica pelo fato de que a concentração do  $\text{HBr}$ , necessária para a etapa reversa, é sempre muito baixa, por ser

consumido na reação com o NBS. Ao trabalhar com NBS em solvente adequado o produto principal é, portanto, o substituído em posição alílica <sup>31</sup>.

Observação: existe também uma aplicação do NBS em reação iônica, ver p. 630.

### Bromação com BrCCl<sub>3</sub>

A seletividade nesta bromação é mais baixa do que na bromação com Br<sub>2</sub> (p. 66). Isto se deve ao radical sustentador que aqui não é ·Br, mas ·CCl<sub>3</sub>.

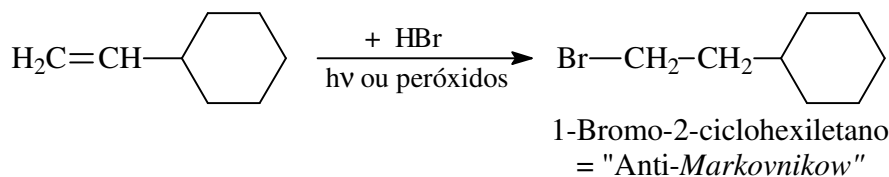


Pode-se verificar que a reatividade do radical ·CCl<sub>3</sub> é mais alta do que a do ·Br: comparando as energias covalentes das novas ligações C-H, a do clorofórmio fornece mais energia do que a do HBr.



### Adição radicalar de H-X em alquenos

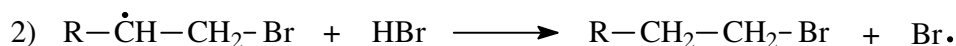
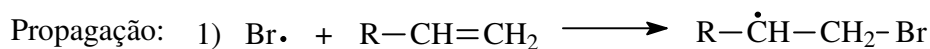
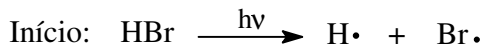
A adição radicalar de ácidos minerais, H-X, na dupla-ligação C=C é historicamente interessante, porque faltava a explicação, por dezenas de anos, da sua orientação **anti-Markovnikow** (A regra prediz a adição do grupo funcional X no carbono mais ramificado, ver p. 157). Sempre se procurava a explicação num mecanismo iônico – sem sucesso. Até que *Kharasch* e *Maio* (1933) verificaram que impurezas de peróxidos ou a presença de luz eram responsáveis pelo desvio da regra de *Markovnikow*, por sua vez largamente aceita em adições iônicas.



Com este "Efeito de peróxido" foi de repente possível explicar o sentido da adição, sem violar a teoria sobre a estabilidade de carbocátions e radicais (para ambos valem praticamente os mesmos critérios de estabilidade, ver pp. 48 e 62, respectivamente). Na primeira etapa forma-se o radical mais estável, então o radical localizado no carbono mais

<sup>31</sup> Na famosa "prova de *Baeyer*" se aplica água de bromo (marrom), então Br<sub>2</sub> em concentração mais alta. Uma indicação qualitativa de alquenos se obtém quando misturar-se a substância em questão com água de bromo e a fase aquosa fica incolor. Neste caso realmente forma-se o produto de adição, o produto dibromo (compare o mecanismo, p. 159).

substituído. A diferença entre o mecanismo iônico e radicalar se dá simplesmente do fato que no primeiro caso o  $H^+$  ataca a dupla-ligação  $C=C$ , enquanto no segundo caso o radical bromo reage com o alqueno.



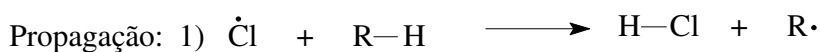
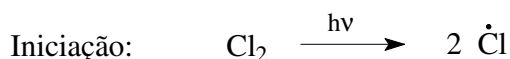
A cinética é típica para uma reação em cadeia. Uma pequena parte do reagente  $HBr$  sofre quebra homolítica, sob a influência de iniciadores ou luz UV. Enquanto o radical  $H\cdot$  é reativo demais (quer dizer, reage com qualquer coisa), o radical  $Br\cdot$  é apropriado para fazer o papel de sustentador seletivo nas etapas da propagação.

#### 1.4.6 Exemplos de reações radicalares com importância técnica

As reações a serem discutidas nas pp. 70 a 72 são de alta importância industrial. Seu valor preparativo de bancada, por outro lado, é limitado, em razão da seletividade inerentemente baixa dos radicais sustentadores. Por isso, essas reações  $S_R$  têm aplicação somente quando uma alta simetria no esqueleto hidrocarbônico do substrato impede a formação de produtos isoméricos, ou quando misturas de isômeros são toleráveis ou até desejadas.

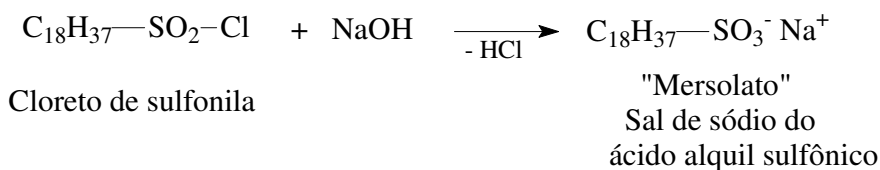
##### Sulfocloração segundo Reid

A sulfocloração é diferente da cloração com cloreto de sulfurila,  $SO_2Cl_2$  (ver p. 65). Desta vez aplica-se  $Cl_2$  em  $SO_2$  líquido que tem o papel de solvente e reagente ao mesmo tempo. O gás sulfuroso é aplicado em excesso para favorecer o equilíbrio 2.



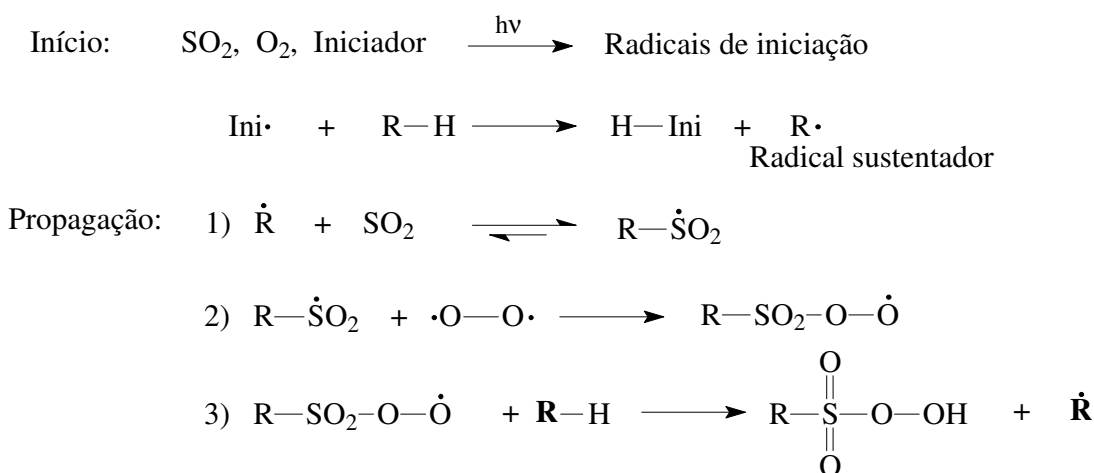
O grupo  $R$  pode ser um hidrocarboneto mais comprido, com 12 a 18 carbonos. Neste caso o produto serve para produzir detergentes aniônicos:



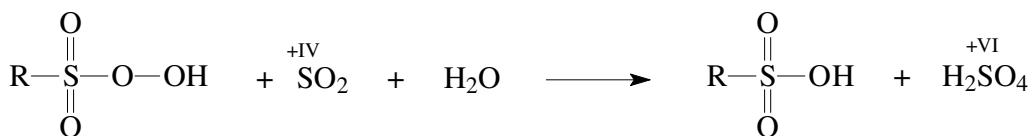


Os detergentes sintéticos são biodegradáveis desde que o grupo R não seja ramificado.

#### Sulfoxidação segundo *Hoechst*



O produto, uma persulfona (= derivado do ácido de *Caro*,  $\text{H}_2\text{SO}_5$ ;  $\epsilon_0 = 1,81 \text{ V}$ ), representa um poderoso agente oxidante que imediatamente reage com o  $\text{SO}_2$  da mistura:

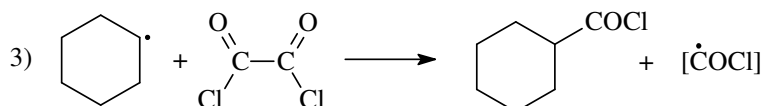
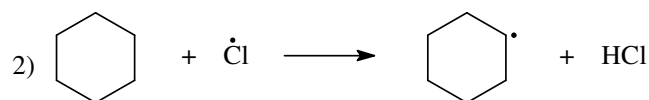
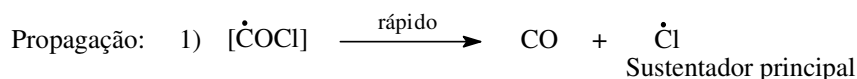


Persulfona

Um subproduto bem vindo é o ácido sulfúrico que, na sua síntese principal a partir de  $\text{SO}_2$ , requer catálise por chumbo ou outros metais pesados. O ácido alquil-sulfônico, finalmente, é processado como descrito na sulfocloração de *Reid*.

#### Carbocloração segundo *Kharasch*

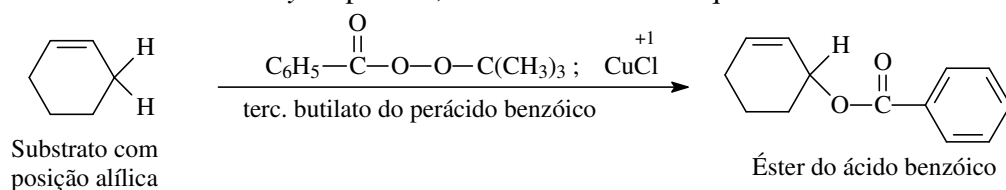
Cloreto de oxalila,  $(\text{COCl})_2$ , é um reagente versátil, não só em reações de oxidação (ver p. 631) ou como ativador do grupo acila frente nucleófilos (ver p. 350), mas também como fonte de um carbono a ser conectado ao substrato, por meio de radicais. Isto é possível em solvente apolar, a temperaturas elevadas onde ocorre a quebra no meio da molécula  $\text{OCIC—COCl}$ , fornecendo radicais de clorocarbonila,  $\text{OCIC}\cdot$ . Uma parte reage com o substrato, a maior parte, porém, se decompõe rapidamente em CO e o radical cloro, por sua vez sustentador desta reação:



Sendo o radical cloro o sustentador da cadeia, então a seletividade para  $\text{C}_{\text{prim}} : \text{C}_{\text{sec}} : \text{C}_{\text{terc}}$  é a mesma da cloração, descrita na p. 64.

### Oxidação de *Kharasch-Sosnovsky*

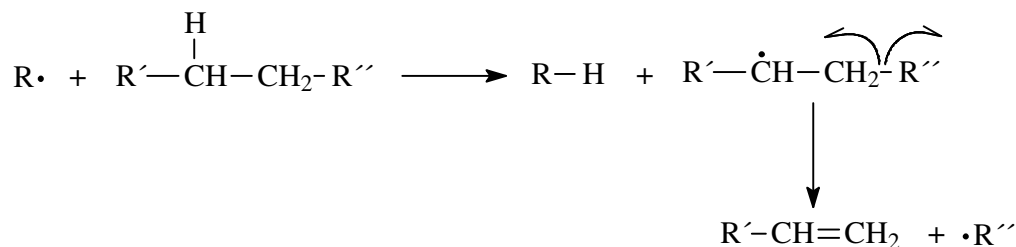
A reação de *Kharasch-Sosnovsky* é detalhadamente descrita na p. 616. Dentre seu mecanismo em cadeia, o radical *t*-butóxido, gerado pela quebra homolítica de perésteres, tem o papel do sustentador. A reação serve para introduzir a função hidroxila com alta seletividade nas posições benzílicas, alílicas e em posições  $\alpha$  de éteres e tioéteres. A reação de *Kharasch-Sosnovsky* é aplicada, tanto no laboratório quanto em escala técnica maior.



### Craqueamento ("Cracking")

Uma das reações mais importantes na petroquímica é o "Cracking", onde hidrocarbonetos de alta massa molecular são quebrados em fragmentos de massas menores. É a transformação de óleos pesados em combustíveis "leves" (compare nota de rodapé na p. 158), por sua vez mais procurados e valorizados no mercado. As condições são pirolíticas, isto é, temperaturas bastante altas e ausência de ar, na presença de um catalisador de contato ácido. As altas temperaturas encorajam quebras homolíticas e sustentam uma reação em cadeia.

Propagação:



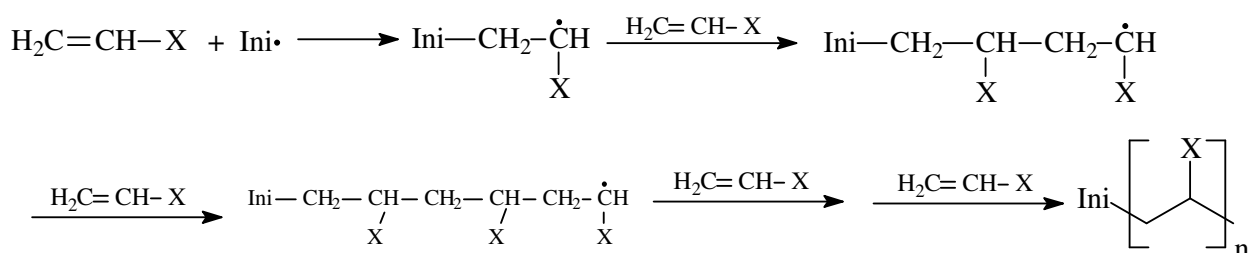
A aproximadamente 600 °C os radicais iniciadores arrancam um radical hidrogênio do substrato hidrocarboneto - de preferência num C<sub>sec</sub> (= grupo metileno, -CH<sub>2</sub>-) ou num C<sub>terc</sub>

(= grupo metino,  $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \end{array}$ ). Este radical sofre, por sua vez, quebra homolítica em posição β, formando um alqueno e reconstituindo o radical sustentador. Os processos são bem complexos, mas não envolvem etapas muito exotérmicas nem provocam uma avalanche de radicais. Portanto, este processo industrial é bem controlável, formando hidrocarbonetos insaturados cujas massas moleculares ficam reduzidas. O craqueamento representa o método principal para produzir frações de petróleo mais "leves" (= mais voláteis). O grupo insaturado do produto pode, se for desejado, ser reduzido numa etapa subsequente, usando hidrogênio e um catalisador de contato de Ni (ver p. 567).

A reação reversa do "Cracking" também tem importância técnica: é o processo "Reforming" que ocorre via transmissão de hidrogênio-radical ou hidreto, H<sup>-</sup> (ver pp. 174 e 610).

### Polimerização vinílica

A polimerização vinílica <sup>32</sup> é uma reação largamente aplicada na indústria de polímeros e plásticos. Cerca de 20% dos artigos de plástico da nossa vida quotidiana são produzidos a partir de compostos vinílicos, H<sub>2</sub>C=CH-X, via processos radiculares. Tubos e sacos de PVC, copinhos de iogurte de PS, vidro acrílico e diversas colas e tintas, para mencionar alguns.



Variedade de -X:

— H = Polietileno (PE)

— CH<sub>3</sub> = Polipropileno (PP)

— Cl = Policloreto de vinila (PVC)

— CN = Poliacrilonitrila (PAN)

— COO(H,R) = Poli-ácido acrílico e seus ésteres (PMA)

— C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> = Poliestireno (PS)

— O— $\begin{array}{c} \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ —CH<sub>3</sub> = Acetato de polivinila (PVAc)  $\xrightarrow{\text{Hidrólise}}$  —OH = Álcool polivinílico (PVA)

O mecanismo da adição de uma outra molécula de alqueno numa dupla-ligação C=C é parecido ao da adição radicalar de HX no alqueno, apresentada na p. 69. Como iniciador de cadeia pode ser usado AIBN (ver p. 51) que ataca o monômero vinílico para formar o radical no carbono mais substituído, por ser mais estável. Essa regioseletividade é

<sup>32</sup> Referência recomendada: *H.G.Elias, Macromolecules, Vol.1, VCH-Wiley Weinheim 1999.*

especialmente pronunciada no monômero estireno,  $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{Ph}$ , onde o radical se forma exclusivamente em posição benzílica (**negrito**). A regioseletividade é bastante alta, então forma-se um polímero linear onde as unidades monoméricas são implementadas, de maneira cabeça-cauda-cabeça-cauda..., com alta regularidade.

Em casos especiais pode-se obter um polímero misto, comumente chamado de "copolímero", a partir de uma mistura de diferentes monômeros. Porém, na maioria destes casos forma-se um produto heterogêneo cuja composição não corresponde à quantidade relativa com que os monômeros foram aplicados. Isto se deve às reatividades diferentes, tanto dos macro-radicais em crescimento quanto dos monômeros. Um dos dois monômeros será adicionado com velocidade maior. Resulta um copolímero cuja composição mostra um excesso de unidades estruturais provenientes deste monômero <sup>33</sup>. Em casos onde a preponderância de um monômero não pode ser evitada o copolímero desejado pode ser obtido somente por um outro mecanismo, por exemplo, por polimerização catiônica (ver p. 158).

O término da cadeia cinética pode ser provocado por pequenas quantidades de hidrogênio,  $\text{H}_2$ . O macro-radical ganha uma ligação C-H terminal e pára de crescer, enquanto o outro radical  $\text{H}\cdot$  pode iniciar uma nova cadeia. O papel do hidrogênio é então regulador ou delimitador dos tamanhos das cadeias macromoleculares, mas não interrompe a propagação da cadeia cinética desta síntese.

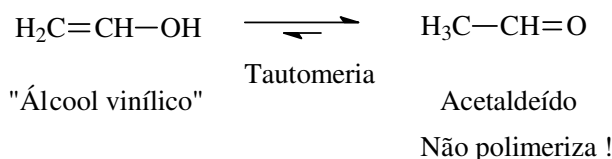
Neste contexto deve ser chamada atenção a uma fonte de enganos a respeito da palavra "cadeia". A cadeia cinética descreve o número de ciclos com que um monômero se adiciona ao sítio radicalar, enquanto a cadeia física de uma macromolécula pronta não informa sobre a história da sua criação. Os comprimentos físicos não batem necessariamente com o número de ciclos de crescimento, principalmente por dois motivos:

- 1) Uma latente fonte de radicais (um alqueno inclusive o próprio monômero, o solvente, uma impureza, etc.) pode terminar o crescimento de uma macromolécula, mas iniciar o crescimento de outra. Isto pode acontecer, sem o transmissor ser necessariamente idêntico com o iniciador proposicional. Significa que a cadeia física pára de crescer, mas a cadeia cinética não. Lembre-se que a nossa definição (p. 53) da cadeia cinética refere-se ao número de ciclos de propagação a cada radical iniciador.
- 2) Já a recombinação de duas cadeias poliméricas em crescimento (= macro-radicais; p. 56, item a) fornece uma cadeia física do dobro tamanho. Ao mesmo tempo a cadeia cinética pára.

Note-se que a polimerização direta de "álcool vinílico" para PVA não é possível, porque o mesmo está presente em quantidades muito pequenas. Isto se deve ao equilíbrio com acetaldeído, conhecido como tautomeria <sup>34</sup>, que fica deslocado para o lado do aldeído, por sua vez incapaz de polimerizar em tempos razoáveis.

<sup>33</sup> Este comportamento é descrito quantitativamente pelo "esquema Q-e", ver *J.M.G. Cowie*, *Polymers: Chemistry & Physics of Modern Materials*, Chapman & Hall, New York 1998; cap. 5 "Copolymerization"

<sup>34</sup> Neste exemplo, a tautomeria é um equilíbrio entre um aldeído e um enol, uma reação bastante lenta, na ausência de catalisadores, ver p. **Erro! Indicador não definido.**



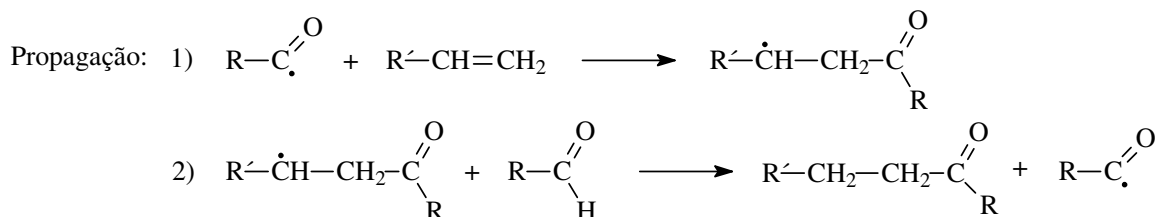
O acesso ao PVA é a polimerização de acetato de vinila, para depois hidrolisar cada função de éster no polímero (uma alternativa moderna de produzir PVA com massas controladas, ver p. 806).

### Síntese de cetonas por adição do radical acila em alquenos

Uma reação paralela da polimerização olefínica pode-se tornar reação principal quando a mistura reacional contém, além do alqueno, um aldeído.

O iniciador pode induzir uma quebra  $\alpha$  no aldeído (também chamada de *Norrish I*, ver p. 102). Este radical, por sua vez, ataca a dupla ligação do alqueno<sup>35</sup>, formando um radical localizado em posição  $\beta$  ao grupo carbonila. Este pode propagar o radical para um aldeído da mistura, liberando o produto desta síntese, uma cetona de esqueleto carbônico ampliado<sup>36</sup>.

A reação em cadeia pode ser iniciada por luz ultravioleta ou peróxidos. A orientação com que o radical acila se adiciona na dupla ligação corresponde a *anti-Markovnikow* (isto é, o radical ataca o carbono menos ramificado do alqueno).



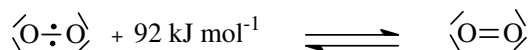
Note-se que existe uma reatividade paralela entre uma cetona e um alqueno, conhecida como ciclicação [2+2] de *Paterno-Büchi* (p. 237), que é igualmente induzida por luz UV.

## 1.5 Auto-oxidações

A expressão auto-oxidação é usada para reações com oxigênio do ar, geralmente à temperatura ambiente. O oxigênio “comum”, quer dizer, no seu estado fundamental, é um birradical (ver também p. 237). As reações deste oxigênio tripleto (notação:  $^3\text{O}_2$ ) ocorrem tipicamente por mecanismos radiculares.

<sup>35</sup> Uma reação em posição alílica do alqueno pode ser suprimida pelas condições reacionais adequadas, ver p. 70. Note que aqui o reagente aldeído está presente em alta concentração.

<sup>36</sup> *H.H. Vogel, Synthesis* **1970**, 99-140.



Oxigênio tripleto  
= estado fundamental

Oxigênio singleto

Muitas destas reações acompanham a nossa vida cotidiana. Algumas delas ocorrem, sem nos darmos conta delas, pelas seguintes razões:

Elas se processam lentamente e, além disso, muitas delas ocorrem de maneira indesejada. Já pelo último motivo o capítulo 1.5.1 será dedicado à discussão da prevenção da auto-oxidação, abordando métodos de importância industrial.

#### Alguns exemplos:

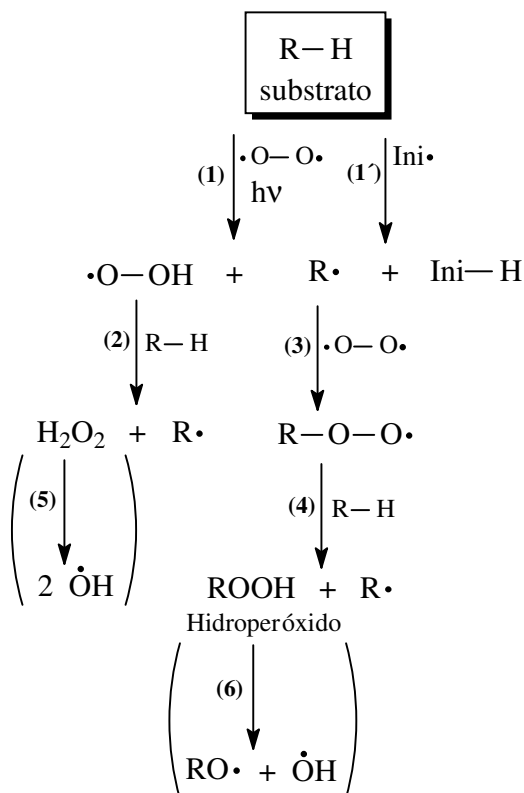
- Envelhecimento de borracha e outros materiais poliméricos no ar
- Rancificação de alimentos gordurosos
- Endurecimento de tintas e vernizes
- Revelação e fixação de tintas no tecido, a partir da sua leuco-base (processo de coloração com anil (= "Indigo")).

Outras auto-oxidações são tão “comuns” que fogem da nossa atenção:

- Qualquer combustão - seja um fogo de lenha, o fogão de cozinha ou uma turbina a jato.
- Mudanças de sabores, cores e valores nutricionais em alimentos (p.ex. a superfície de uma pêra cortada).

Catalisadores ou co-iniciadores são muitas vezes impurezas metálicas ( $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^+$ , ...), peróxidos e, certamente, a radiação solar.

Ao comparar  $^3\text{O}_2$  com outros radicais pode-se afirmar baixa reatividade. Conforme o princípio geral, baixa reatividade = alta seletividade, resulta uma característica importante para as auto-oxidações: a regioseletividade da oxidação é bastante alta. Isto vale explicitamente para os hidrogênios em posições benzílicas e alílicas (p. 61). Além destes podem ser substituídos, com certa facilidade, os hidrogênios em posição  $\alpha$  de éteres (ver p. 91) e os hidrogênios ligados ao grupo carbonila (= aldeídos, ver p. 75).



Para a auto-oxidação existem dois ciclos de propagação plausíveis: um ciclo iniciado pelo próprio  $^3\text{O}_2$  (caminho 1) e outro iniciado por um iniciador estranho (caminho 1'). Em dependência da estrutura do substrato e das condições do ambiente, os dois podem ser

responsáveis pela transformação oxidativa do substrato.

(1) Uma ativação de fora, por exemplo por radiação solar, provoca a formação dos radicais  $R\cdot$  e hidropéroxido,  $\cdot O_2H$ , por sua vez mais reativo do que o próprio oxigênio tripleto.

Alternativa:

(1') Um iniciador estranho ataca a ligação C-H mais fraca do substrato (ou uma posição da qual resulta um radical carbono estabilizado por ressonância), produzindo o radical  $R\cdot$  e o subproduto H-Ini.

(2)  $\cdot O_2H$  pode propagar o radical a uma outra molécula de substrato R-H.

(3) O próprio radical  $R\cdot$  reage rapidamente com  $^3O_2$  já que a energia de ativação desta reação é quase nula e, além disso, o reagente  $^3O_2$  está presente em excesso.

(4) A reatividade radicalar é transmitida do radical peróxido para uma molécula do substrato. Nesta etapa forma-se o produto principal da auto-oxidação, o hidropéroxido orgânico, R-O-O-H.

Os produtos da auto-oxidação de R-H são então  $H_2O_2$  (H-Ini) e R-O-O-H.

Comparando o substrato R-H, com o produto principal, o hidropéroxido orgânico R-O-O-H, a auto-oxidação se evidencia como "inserção" do grupo peróxido, -O-O-, numa ligação C-H ativada.

As etapas (5) e (6) não constam do ciclo de propagação desta reação em cadeia, mas têm importância para sua cinética. É a produção de dois radicais hidroxilas, a partir de uma molécula não-radicalar de hidropéroxido. A produção de novos radicais, no entanto, inicia novas cadeias radicalares. O resultado é uma avalanche de reações que, na ausência de inibidores, leva a uma explosão. Isto é o caso, por exemplo, em cada motor de combustão. (Aliás, os produtos finais destas séries de oxidações descontroladas de hidrocarbonetos sempre são  $CO_2$  e  $H_2O$ ; a reação é comumente chamada de combustão completa.)

As etapas que causam a avalanche nem sempre acompanham os ciclos da auto-oxidação. Sua ocorrência depende principalmente da disponibilidade de ligações fracas R-H no substrato, da energia de ativação pelo ambiente e da presença de catalisadores que promovem uma quebra de hidropéroxidos (compare p. 636, reação de *Fenton*). Quando as ligações R-H forem raras, a temperatura insuficiente para a ativação das etapas 5 e 6 e o recipiente da reação livre de traços de catalisadores, então ocorre a auto-oxidação de maneira silenciosa, como, por exemplo, na rancificação da manteiga.

A principal diferença entre as cadeias radicalares apresentadas nos capítulos anteriores e a auto-oxidação é a etapa 3, onde o radical  $R\cdot$  se liga ao birradical  $^3O_2$ , sem perder sua reatividade radicalar.

### 1.5.1 Controle da cinética e métodos de prevenção da auto-oxidação

As etapas 5 e 6 do último esquema reacional não constam do ciclo de propagação, porém representam reações consecutivas dos produtos hidropéroxidos,  $H_2O_2$  e ROOH, e podem causar uma avalanche de novos radicais iniciadores. As etapas 5 e 6, portanto, são catastróficas para a cinética desta reação.

Em aplicações técnicas das auto-oxidações a ocorrência das etapas 5 e 6 é altamente indesejada, ou seja, para dominar essa técnica oxidativa os caminhos de ramificação

cinética devem ser controlados rigorosamente. Infelizmente não existem métodos de reprimir seletivamente essas reações, mas existem aditivos que absorvem grande parte dos radicais que foram produzidos em excesso. Estes são chamados, em dependência do insumo onde foram acrescentados, de retardantes, estabilizantes, inibidores ou anti-oxidantes. Eles têm o papel de impedir a iniciação de novos ciclos de propagação.

A livre ocorrência das ramificações reacionais substanciadas pelas etapas 5 e 6, no outro extremo, se conhecem como "combustões descontroladas" ou "explosões isotérmicas" <sup>37</sup>.

Além desta providência deve-se reduzir ou excluir o contato direto entre o material a ser protegido e o oxigênio atmosférico; também uma atenuação da intensidade e/ou energia da luz UV do sol diminui a energia de ativação da qual as etapas da auto-oxidação aproveitam.

### Motivos para o uso de antioxidantes

Não só o controle da sua cinética devido às ramificações, mas a completa extinção da auto-oxidação provocam os antioxidantes, também chamados de inibidores (p. 61). A partir do esquema reacional acima podemos identificar os antioxidantes sendo moléculas que:

1. inibem a oxidação, isto é, são redutores;
2. reagem facilmente com radicais.

Os dois critérios juntos deixam esperar atividade antioxidante daquelas moléculas com grupo funcional que pode ser oxidado com muita facilidade, através de SET (definição ver p. 50).

Estes inibidores têm o papel de conservantes porque retardam o envelhecimento do substrato sujeito à auto-oxidação. Os antioxidantes são amplamente usados em alimentos industrializados, em produtos cosméticos e farmacêuticos, em protetores solares para conservar a nossa pele, em pneus de carro, em éteres e aldeídos nas prateleiras do laboratório - enfim, em todos os lugares onde a auto-oxidação é indesejada ou até perigosa. Em geral, os nossos materiais de construção têm que ser protegidos da degradação foto-oxidativa que, como foi ilustrado acima, pode ocorrer via radicais livres. Como sabemos destas reações, elas percorrem rapidamente os ciclos da propagação (ver p. 58) que pode levar à destruição macroscópica do material. Os fenômenos mais visíveis são:

- Secagem de materiais plastificados, devido à reação e imobilização dos agentes plastificantes. A peça fica mais dura e mais quebradiça.
- Endurecimento de material borrachoso, devido ao aumento do grau de ramificação (= criação de novas pontes intermoleculares). Igualmente o material torna-se duro e quebradiço.
- Engrossamento de óleos (combustíveis ou comestíveis), às vezes sob deposição de uma resina pegajosa. Aplicação deste processo: na conservação de pinturas de arte, usando óleo de linhaça e um catalisador metálico ( $\text{Sn}^{4+}$  ou  $\text{Pb}^{4+}$ ) chamado de sicativo.
- Alteração da coloração, por que são os corantes que são especialmente ricos em grupos funcionais, susceptíveis à foto-oxidação (cromóforos contendo os grupos carbonila, muitas vezes em conjugação com duplas ligações  $\text{C}=\text{C}$ , ver exemplo na p. 85).
- aumento do caráter hidrofílico da superfície da peça, devido à criação de grupos hidroxilas (ver mecanismo na p. 75) que são bastante polares.

<sup>37</sup> Uma aceleração de cada uma das etapas pode ser provocada pela exotermia de uma delas. Daí se fala de "explosão térmica".



Portanto, na maioria das formulações de materiais de construção orgânicos se encontram estabilizantes; em casos onde a incorporação no material não for possível, aplica-se uma camada superficial protetora, em forma de tinta (= colorida, sólida) ou verniz (sem cor própria, muitas vezes transparente). Mas também estas camadas orgânicas têm que ter esses aditivos anti-oxidantes, para torná-las mais resistentes à intempérie, a longo prazo.

Como sabemos do dia-a-dia, o tempo de vida útil de praticamente toda tinta é limitada a alguns anos, no melhor caso algumas décadas. A sua degradação começa visivelmente com a perda do brilho, o descolorimento dos pigmentos orgânicos e o amarelecimento da própria base polimérica da camada. Em estado avançado a degradação se evidencia na perda de elasticidade, formação de rasgos e a formação de bolhas, além de uma redução na espessura da camada. Afinal, a camada protetora se desfaz e o material macio do objeto é plenamente exposto à radiação solar, ao oxigênio e aos demais gases agressivos da atmosfera.

Neste contexto deve ser chamada também atenção ao perigo de auto-oxidações na natureza – especialmente quando acontecem no corpo humano. O ataque por radicais é uma das causas principais de envelhecimento e até de câncer de pele. Portanto, existe uma série de protetores antioxidantes, aplicados dentro de formulações de cremes e loções. Vitaminas e pró-vitaminas (vitaminas E, C,  $\beta$ -caroteno e seus derivados, ver p. 86) são os representantes mais comuns com ação antioxidante. Os derivados do  $\beta$ -caroteno (cor de laranja) são usados em cremes faciais, mas também em alimentos. No exemplo 5 da auto-oxidação (p. 91) será chamada atenção aos danos provocados em alimentos.

Aplicam-se principalmente duas classes de substâncias protetoras contra a foto-oxidação: absorventes da luz UV e sequestradores de radicais.

### 1.5.2 Como funciona um antioxidante?

Os princípios de ação dos antioxidantes podem ser classificados em dois físicos e dois químicos:

1. Bloqueio da radiação por espalhamento.
2. Desativação da radiação por dissipação.
3. Sequestro de radicais livres.
4. Absorção da luz UV por uma reação química reversível.

#### Espalhamento da luz UV

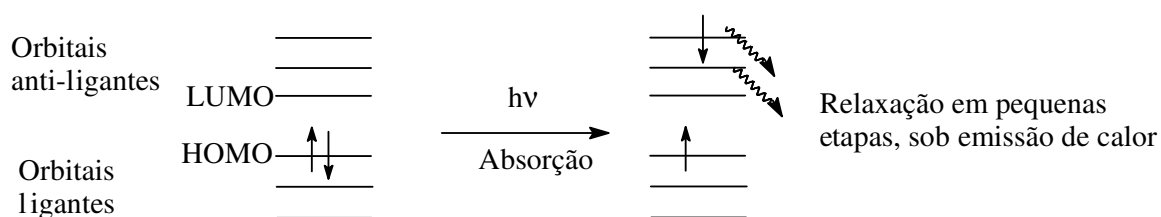
Uma maneira eficaz de proteger um objeto da auto-oxidação e da degradação sob incidência de luz é o bloqueio total da luz. Como já vimos acima, a luz UV pode iniciar as cadeias radiculares da auto-oxidação. Guardar um substrato sensível num recipiente não transparente é a forma mais comum de proteger por este princípio. Outra é a pintura de objetos com tintas, preferencialmente brancas e opticamente densas. O efeito protetor é ainda maior ao se usar tintas que formam uma camada fechada na superfície do objeto. Assim, representam uma barreira entre o objeto sujeito à oxidação e o reagente, o  $^3\text{O}_2$  do ar

<sup>38</sup>. O processo físico responsável por este efeito "escudo", quer dizer, o abaixamento da intensidade da luz penetrante, é chamado de **espalhamento** (= reflexão não-direcionada); ele ocorre na superfície de material cristalino (= "pigmento"). Os elétrons do material que provoca o espalhamento geralmente não são elevados a outros níveis energéticos ao decorrer do espalhamento. Os antioxidantes desta categoria têm aparência turva ou opaca e podem ser incolores, brancos ou de qualquer coloração clara. O rutilo,  $\text{TiO}_2$ , é o pigmento branco mais utilizado em tintas decorativas, seguido pelo  $\text{ZnO}$ ,  $\text{BaCO}_3$  e  $\text{CaSO}_4$ ; menos efetivos como espalhadores são os pigmentos inorgânicos coloridos. Todos os pigmentos devem ser insolúveis e finamente dispersos na matriz polimérica da tinta. Muitas vezes indesejado é o efeito colateral destes pigmentos, já em pequenas quantidades, de roubar o brilho e a transparência da tinta e deixá-la com aparência turva ou até fosca.

### Dissipação da luz UV

Interação entre os elétrons da molécula do antioxidante com radiação UV/Visível e sua transformação em simples calor. Esse tipo de protetores são conhecidos como "absorventes da luz UV", o processo físico da transformação de energia eletrônica em simples calor é chamado de dissipação. Geralmente são os elétrons  $\pi$  de um extenso sistema de duplas-ligações conjugadas que interagem facilmente com a radiação dura. Alguns destes sistemas  $\pi$  interagem até com luz visível, por sua vez menos energética que a radiação UV, o que pode ser facilmente percebido na sua cor: estas substâncias aparecem fortemente coloridas ou até escuras. Ao mesmo tempo, elas são translúcidas e deixam o material transparente (= não opaco). Sendo assim, a dissipação é o princípio de funcionamento dos corantes <sup>39</sup>. Os corantes, em geral, proporcionam ao material tingido um aspecto mais brilhante do que os pigmentos (ver em cima).

Ao contrário do fenômeno de espalhamento, a dissipação envolve a elevação temporária de elétrons em níveis superiores. Estes processos são facilitados pelo fato de que a distância entre os níveis dos orbitais HOMO e LUMO fica cada vez menor, ao se ter um sistema extenso de elétrons  $\pi$  conjugados. Uma vez elevado, o elétron relaxa para níveis inferiores, sob emissão de calor.



Para que os corantes desenvolvam plenamente seu efeito antioxidante, eles devem ficar em contato íntimo com o objeto a ser protegido. Isto pode ser alcançado ao aplicá-los por fora,

<sup>38</sup> Ter uma barreira efetiva para o oxigênio do ar é também um critério importante na embalagem de bebidas. No material compósito "Tetrapak", por exemplo, este problema só pôde ser resolvido por meio de uma fina folha de alumínio, enquanto os outros materiais utilizados são transparentes frente ao gás  $\text{O}_2$ .

<sup>39</sup> Os meios colorantes geralmente são divididos em duas classes: os corantes (moléculas orgânicas, solúveis, onde cada molécula por si mostra efeito) e os pigmentos (orgânicos ou inorgânicos, insolúveis, cristalinos, onde o efeito da coloração se deve ao conjunto do sólido particulado). Os princípios da coloração são espalhamento e dissipação, respectivamente.

mas também incorporados na massa do material fotossensível - ao contrário dos pigmentos (ver espalhamento), que agem melhor quando formarem uma camada fechada, somente na superfície do objeto (= tinta).

O negro de fumo (nos pneus) é um ótimo exemplo. Também encaixa nesta categoria o armazenamento de líquidos sensíveis em garrafas de vidro marrom e bem fechadas - melhor ainda, sob exclusão do ar. O material da garrafa retém a luz agressiva e a transforma em calor.

### Sequestro de radicais

São chamadas de "**sequestradores de radicais**" (inglês: radical scavenger; quencher) aquelas substâncias que reagem com os radicais já produzidos, para renderem complexos mais estáveis, isto é, que não tenham reatividade suficiente para iniciar/propagar cadeias radiculares com o substrato. Note que há uma diferença fundamental, na aplicação destes protetores, ao comparar com as duas categorias anteriores: enquanto as primeiras duas mostram eficiência quando aplicados perto da superfície do objeto a ser protegido, os sequestradores devem ser incorporados no interior da massa, o mais uniforme possível.

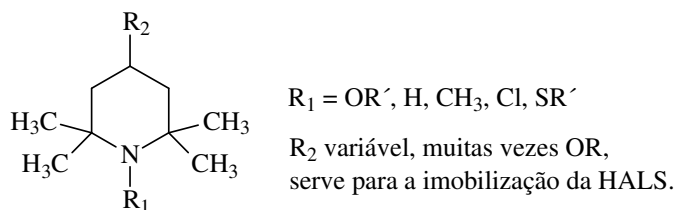
Os sais paramagnéticos de metais de transição (ver também nota de rodapé na p. 55) e também os compostos orgânicos de Sn(IV) e Pb(IV) se encaixam nesta terceira categoria. Para controlar o número de radicais produzidos em motores de automóveis usava-se até a década 90 do século passado um aditivo de metal pesado, o tetraetila de chumbo. Ele preveniu danos em motores de combustão porque o composto é capaz de reagir rapidamente com os radicais em excesso, formando compostos estáveis. Se isto ocorre, no caso, por redução do Pb(IV) ou por recombinação com radicais etilas provenientes do complexo PbEt<sub>4</sub>, não se sabe. Todavia, o PbEt<sub>4</sub> é um excelente sequestrador de radicais <sup>40</sup>. Hoje não está sendo mais utilizado como aditivo em gasolina, devido à severa poluição atmosférica e ambiental. PbEt<sub>4</sub> é altamente volátil, apesar do seu elevado peso molecular. Nos anos 70 foi até impossível comer frutas que cresceram do lado de uma autopista, devido ao perigo de se intoxicar por chumbo.

O sequestro de radicais pode também ser estabelecido por moléculas orgânicas. Este é o reinado das aminas blindadas, conhecidas como **HALS** (= **H**indered **A**mines for **L**ight **S**tabilization; significa: aminas blindadas para estabilização frente à luz).

A estabilização de materiais orgânicos de construção, especialmente os plásticos PVC, PE e PP, é classicamente feita pela incorporação de uma pequena alíquota de sais do ácido fosfônico, diversas argilas que têm, além de sequestrar radicais, também o papel de *filler*, quer dizer, material de recheio para baratear o produto. Mais recentemente aplicam-se com sucesso aminas HALS, enquanto os estabilizantes a base de metais pesados, tais como cádmio e chumbo, são bastante ultrapassados nestes materiais.

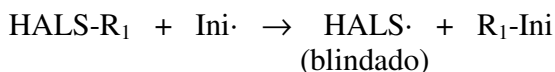
---

<sup>40</sup> Este composto é historicamente interessante porque foi usado pelos pioneiros da química radicalar, para gerar radicais de etila.



*Fórmula geral de HALS (Hidered Amine Light Stabilizer), usada especialmente em termoplásticos com grupos insaturados.*

Os grupos metilas nas posições 2 e 6 agem como blindagem da amina terciária. Um radical livre, quando aproxima-se à HALS, pode estabilizar-se por transferir seu elétron para o grupo  $R_1$  da HALS. Deste ataque resultam dois produtos de baixa reatividade: um é a molécula feita do radical atacante e  $R_1$ , outro é o radical nitrogênio dentro do restante da HALS:



A cinética de reações radicalares em cadeia termina aí, já que os volumosos grupos metilas (em outras HALS podem ser grupos *t*-butilas) impedem uma aproximação de outra molécula receptora (R-H) ao radical  $HALS\cdot$ . Somente com um segundo radical a  $HALS\cdot$  reage, formando moléculas estáveis sem reatividade radicalar.

A qualidade de estruturas blindadas como sequestradores de radicais é amplamente conhecida e utilizada, por exemplo, para desenhar estabilizadores em termoplásticos, onde o principal processo de degradação é de natureza radicalar, envolvendo luz ultravioleta e oxigênio atmosférico <sup>41</sup>.

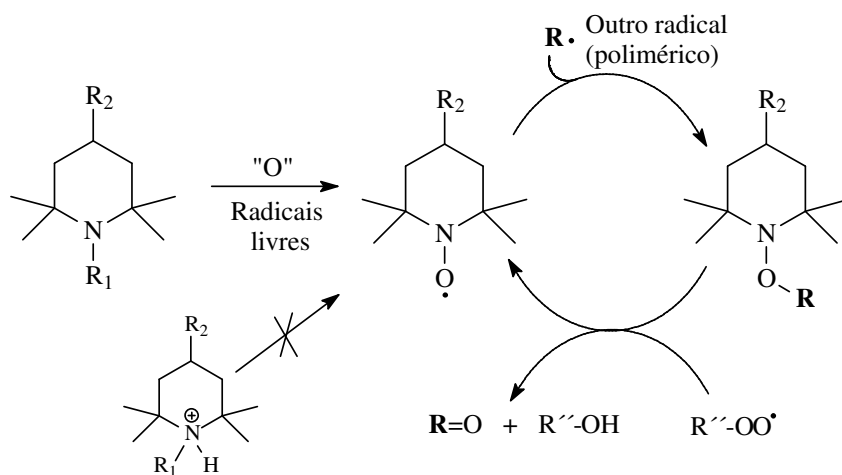
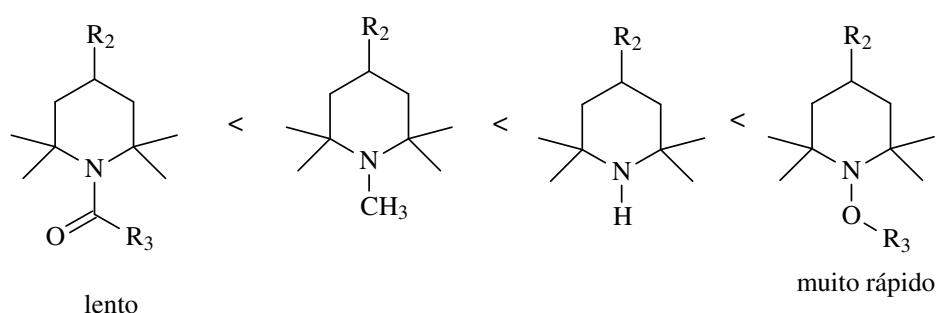


Figura 8. Mecanismo simplificado do sequestrador de radicais, HALS, segundo Denisov.

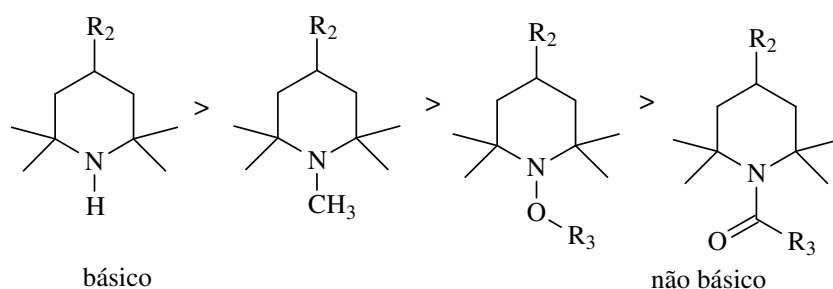
<sup>41</sup> Na p. 108 vamos conhecer uma estratégia que provoca o oposto em plásticos, quer dizer, o aumento da velocidade da sua foto-degradação.

Além do mecanismo descrito acima existem outras explicações da eficiência excepcional deste sequestrador. Na Figura 8 é representado o mecanismo simplificado <sup>42</sup> do acionamento da HALS, segundo *Denisov*. Em primeira etapa acontece a "ativação" oxidativa que pode ser provocada por  $^3\text{O}_2$ , entre outros. A forma ativa apanha de maneira eficaz radicais livres  $\text{R}\cdot$  - especialmente radicais carbonos. A reação do produto intermediário, um N-alcóxido, com um radical peróxido  $\text{R-O-O}\cdot$  libera somente produtos estáveis, sem reatividade radicalar, muitas vezes uma cetona e um álcool. Ao mesmo tempo, a forma ativada da HALS está sendo reconstruída, fato que explica a alta eficiência deste estabilizante, desde pequenas concentrações e por um longo tempo dentro da peça estabilizada. O mecanismo de *Denisov* é apoiado pelo fato de a HALS do tipo N-alcóxido ser o derivado mais prontamente ativo como sequestrador de radicais.



*Velocidade de ativação da HALS, em dependência do substituinte no nitrogênio,  $\text{R}_1$ .*

Foi observado que a forma protonada da HALS (= sal de amônio) não entra com a mesma facilidade neste ciclo de sequestro de radicais livres. Por esta razão prefere-se em algumas aplicações a HALS com  $\text{R}_1 = -\text{OR}'$ , por ser menos básico do que seus homólogos com  $\text{R}_1 = -\text{H}$  ou  $-\text{CH}_3$ . Isso vale explicitamente para sua aplicação em PVC, que libera  $\text{HCl}$  ao longo da sua degradação, mas também em materiais com alta concentração de metais ácidos de *Lewis* ou em formulações de tintas onde o catalisador de polimerização é um ácido.



*Basicidade da HALS, em dependência do substituinte  $\text{R}_1$  no nitrogênio.*

<sup>42</sup> E.N. Step, N.J.Turro, M.E. Gande, P.P. Klemchuk, *Macromolecules* **27** (1994) 2529-39

### Reações reversíveis induzidas por luz UV

Certas moléculas orgânicas mostram efeito antioxidante, portanto são largamente usadas para proteger materiais poliméricos, madeira e outros bens de uso permanente. O processo de absorção de luz UV envolve nestas moléculas uma reação química reversível, como será descrito abaixo.

Enquanto em tintas de madeira e alvenaria se aplicam de preferência pigmentos que espalham a radiação UV, que são de natureza inorgânica (principalmente  $\text{TiO}_2$  e  $\text{ZnO}$ , por serem mais baratos; ver p. 79), a pintura em camada fina e transparente, de um automóvel, por exemplo, impede esses materiais particulados, porque derrubam a transparência e provocam um visual fosco. Embora ter alcançado recentemente um grande progresso nos aditivos inorgânicos, por meio da redução dos tamanhos à escala de nanopartículas, quase transparentes à luz visível, elas continuam acarretar desvantagens, tais como falsificação da cor desejada e um brilho diferenciado (explicado pela física com o efeito de *Tyndall*).

Solução oferecem os absorventes UV orgânicos que são pequenas moléculas com a capacidade de absorver a luz na região ultravioleta. Sua concentração em formulações de tratamento de superfície fica em torno de 2,5%, enquanto seu efeito protetor depende, conforme a lei de *Lambert-Beer*, da espessura final do filme seco. A concentração é delimitada pela solubilidade dentro da matriz da tinta e por seu efeito de reduzir as qualidades mecânicas que se esperam de um filme polimérico fechado.

Os mais frequentemente usados hoje são:

- Benzofenonas (absorventes clássicos, eficiência média, baratos; muito usados em verniz para madeira),
- Benzotriazóis (hoje os mais usados; eficazes em todas as tintas e para todos os materiais bases),
- Triazinas (mais recente; são os estabilizantes mais eficazes, porém são mais caros),
- Oxalaníidas (bloqueiam UV-B e deixam passar UV-A, portanto podem ser usados em resinas foto-curáveis).

As fórmulas gerais dessas classes de absorventes UV, ver Figura 9 <sup>43</sup>.

Todos esses estabilizantes funcionam de maneira semelhante: A luz UV absorvida pela molécula aumenta a mobilidade de um próton. A mudança deste próton acarreta também uma mudança de todas as duplas-ligações. Conforme a definição dada na p. 384, isto pode ser chamado de tautomeria, na maioria das moléculas uma tautomeria ceto-enol. A nova forma tautomérica da molécula, logo após o recebimento da energia, ainda encontra-se num estado excitado, mas logo a seguir retorna ao estado fundamental sob emissão de calor que é uma forma não destrutiva da energia. O mecanismo é conhecido como ESIPT (= Excited State Intramolecular Proton Transfer) <sup>44</sup>.

<sup>43</sup> Ocasionalmente e em aplicações de nicha, são também usados malonatos de benzilideno, cianacrilatos e formamídnas.

<sup>44</sup> Não deve-se calar sobre um problema inerente deste mecanismo: a forma ativada, na maioria dos casos, representa um bom complexante para íons metálicos. Podem resultar, em caso de complexação, fortes colorações estranhas ou a imobilização do metal cujo papel é catalisador do endurecimento (exemplos: sais orgânicos de Sn em tintas de dois componentes a base de poliuretanos; agentes "sicativos" em resinas alquídicas, ver p. 95).

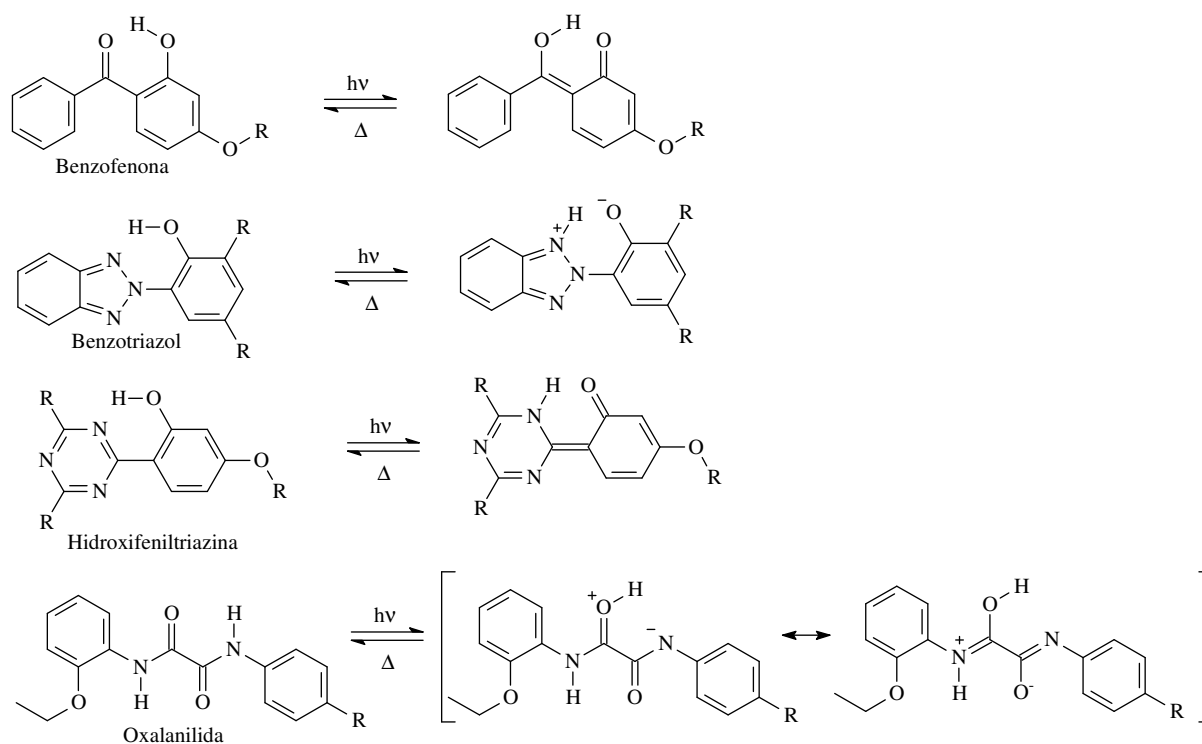
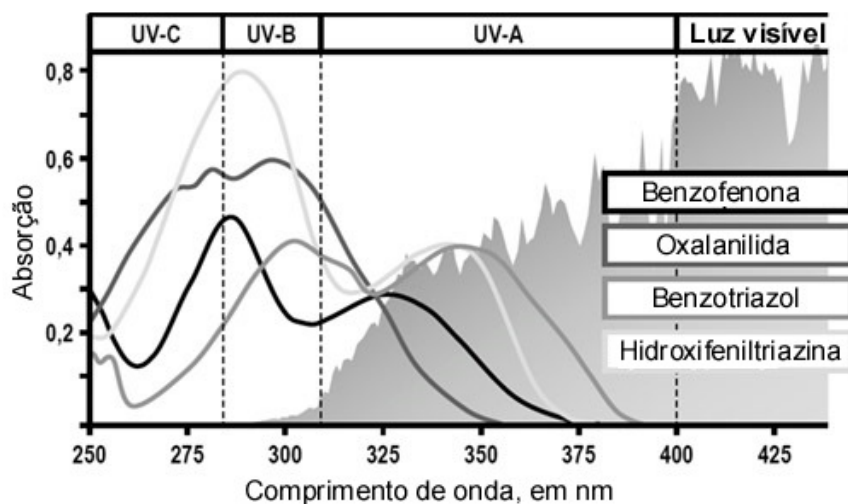


Figura 9. Estado fundamental e excitado, dos mais importantes estabilizantes orgânicos de luz UV. Note que os primeiros três têm em comum a unidade estrutural de  $\alpha$ -hidroxifenil.

Através das cadeias laterais, representadas na Figura 9 pelos grupos R, o químico preparativo tem que ajustar as propriedades exigidas ao estabilizador. Em primeira linha, isso é a região espectral onde a molécula deve mostrar maior sensibilidade (ver Figura 10).



*Figura 10. Espectros de absorção típicos das classes principais de absorventes da luz UV. A área cinza do fundo representa a intensidade relativa de emissão da radiação solar, medida em um dia de primavera com céu azul.*

Igualmente importante são a compatibilidade química com seu ambiente e a durabilidade. Achemos a seguinte sequência em estabilidade a longo prazo (obtida em testes de intempérie, admitindo estabilidade destes aditivos desde dois anos até quase infinito):

Benzofenonas < oxalanilidas < benzotriazóis < feniltiazinas.

Através de cadeias laterais mais compridas pode ser diminuída a tendência destas (pequenas) moléculas de se migrar. A migração de aditivos, em particular dos estabilizadores UV, é sempre bastante indesejada - quer migração para a superfície, quer para camadas mais profundas.

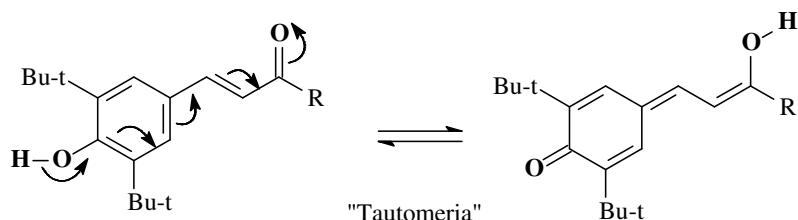
Outras qualidades que podem ser ajustadas através dos grupos R são o estado físico (líquido ou sólido), a volatilidade, a solubilidade e compatibilidade com a matriz da tinta, e, como sempre, o preço do aditivo.

#### Novos materiais antioxidantes e tendências

Além dos absorventes de luz UV estabelecidos no mercado, a pesquisa por novos aditivos antioxidantes orgânicos continua. Com a combinação das seguintes unidades estruturais procuram-se efeitos sinérgicos unificados em uma única molécula:

fenóis, quinonas e hidroquinonas (ver p. 650), aminas terciárias e mercaptanos, sistemas aromáticos ou altamente conjugados. Segue um exemplo de antioxidante, com uma combinação de grupos funcionais típicos que interagem com radiação UV.

Os derivados do ácido cinâmico,  $\text{Ph-CH=CH-COOH}$ , se destacam pela fácil deslocalização de elétrons. O sistema de elétrons  $\pi$  aromáticos foi estendido por uma dupla-ligação  $\text{C=C}$  exocíclica, provocando assim um deslocamento batocrômico do máximo de absorção (isto é, deslocamento em direção à região visível). Um fácil deslocamento dos elétrons  $\pi$  e, além disso, uma grande flexibilidade redox é uma propriedade de todas as quinonas e fenóis. Sendo assim, espera-se uma multiplicação na eficácia sequestradora, ao combinar esses detalhes estruturais, como é mostrado no exemplo a seguir:



Na segunda fórmula se perdeu a estabilidade aromática, porém se ganhou estabilidade pela ampliação do sistema conjugado exo-cíclico de duplas ligações  $\text{C=C}$ . Trata-se de uma tautomeria ceto-enólica, pois a deslocalização das duplas ligações é acompanhada por uma transferência do hidrogênio hidroxílico. Note-se que cada uma das formas tautoméricas



dispõe de um grupo enol e de um grupo ceto, representados por letras negritas; estes grupos somente trocam suas posições.

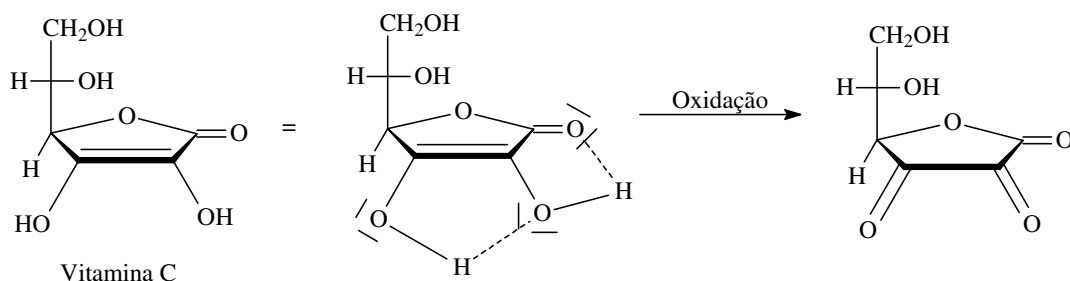
Além de ser absorvente UV, espera-se desta molécula certo efeito sequestrador de radicais, pois o produto que resulta da reação com um radical livre e perigoso (por ser sustentador eficaz da cadeia cinética) é um oxirradical bastante estável. Seu estado de oxidação fica no entremeio dos grupos originais, quer dizer entre fenol e quinona. Esse radical,  $\text{Ph-O}\cdot$ , não tem mais relevância como sustentador da cadeia cinética. Ele espera na mistura, sem reagir com o substrato  $\text{R-H}$ , até que um outro radical reativo ( $\text{HO}_2\cdot$ ,  $\text{R}\cdot$ ,  $\text{H}\cdot$ , ...) chegue perto. Os dois, radical preso e radical livre, reagem voluntariamente conforme esperado (ver "recombinação", na p. 56), sob extinção dos dois radicais.

Além desta consideração energética do radical  $\text{Ph-O}\cdot$ , temos aqui um outro fator estrutural que inibe a propagação radicalar por este intermediário: a unidade  $\text{Ph-O}\cdot$  é protegida pelos grupos *t*-Bu ao seu redor. O papel dos grupos *t*-butilas nesta molécula é a proteção estérica do grupo fenólico. Uma vez reagido com um radical, a reatividade do grupo fenólico aumenta, porém não pode transferir sua reatividade radicalar para o substrato  $\text{R-H}$  porque a posição fenólica é blindada.

Esperam-se novas aplicações de derivados desta molécula, no setor farmacêutico.

#### Antioxidantes naturais e aditivos protetores em alimentos e cosméticos

Um dos antioxidantes naturais mais importantes para o nosso bem-estar é a Vitamina C (= *L*(+)-ácido ascórbico). É uma vitamina hidrossolúvel que se encontra em altas concentrações em frutas azedas frescas (cítricas, acerola, kiwi, etc). A falta crônica desta vitamina causa sangramentos na pele e na gengiva e a perda de dentes. Essa doença conhecida como "escorbuto" era muito espalhada entre os marinheiros nos séculos passados. A unidade estrutural com facilidade de efetivar reduções (isto é, satisfazer um radical com mais um elétron e desta forma desativá-lo) é o endiol. Sua qualidade como redutor é tão pronunciada que este agrupamento ganhou o nome trivial "reduton". As distâncias interatômicas dentro da molécula da vitamina C são favoráveis para que o grupo reduton possa estabilizar-se por ligações de hidrogênio. Anotamos a semelhança estrutural com o sistema quinóide do item anterior. O produto, então a vitamina C oxidada, tem três grupos cetonas estáveis. Durante o processo todo a vitamina C pode receber então dois elétrons.

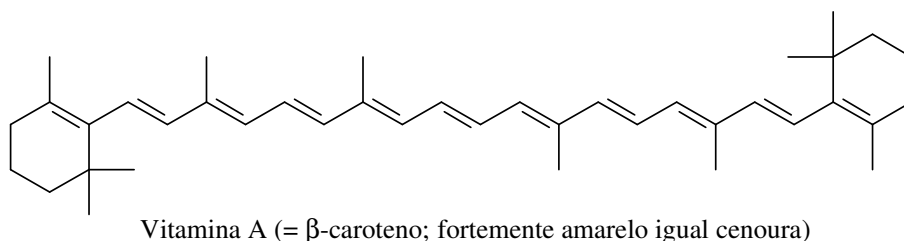
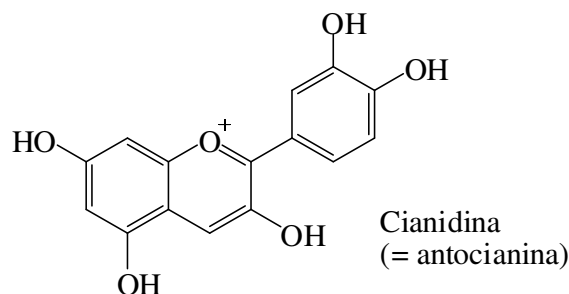
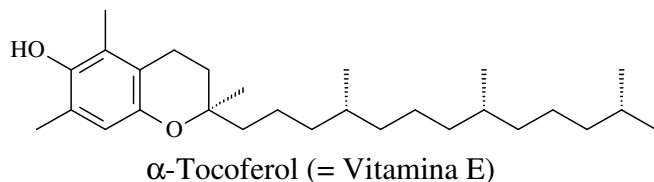


(incolor; reage com  $\text{O}_2$  e radicais livres)

A natureza providencia também sistemas blindados e/ou altamente conjugados, com finalidade de sequestrar radicais e/ou absorver radiação UV. Os mais conhecidos são as:

- Cumarinas (dentre elas a vitamina E),
- Antocianinas <sup>45</sup> (= flavonóide; corante natural da jabuticaba e outras frutas e flores de coloração escura) e
- Vitamina A (também conhecida como  $\beta$ -caroteno; um tetraterpeno) <sup>46</sup>.

Destes, as vitaminas E e A são lipossolúveis, enquanto a antocianina é hidrossolúvel.



Os aditivos antioxidantes mais utilizados em alimentos industrializados são BHA e BHT, além dos galatos (ver fórmulas abaixo). Especialmente importante são esses aditivos em receitas ricas em especiarias, flavorizantes e gordura, tais como chips e palitos de batata, biscoitos e outros alimentos secos, dos quais se espera uma vida de prateleira de alguns meses. Em analogia ao antioxidante apresentado acima, observamos na molécula do BHT o grupo fenólico que é blindado, esta vez por dois grupos *t*-butilas.

<sup>45</sup> F. Okumura, M.H.F.B. Soares, E.T.G. Cavaleiro. Identificação de pigmentos naturais de espécies vegetais utilizando-se cromatografia em papel. Química Nova **25** (2002), 680-3.

<sup>46</sup> Além destes antioxidantes orgânicos, o corpo humano aproveita do efeito anti-oxidante do elemento em traço selênio. Note que esse elemento, em quantidades maiores, é altamente tóxico, compare os avisos dados na p. **Erro! Indicador não definido..**

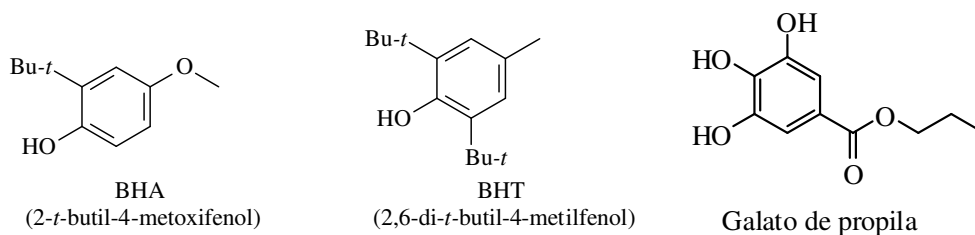


Tabela 8. Aditivos antioxidantes em alimentos e suas siglas.

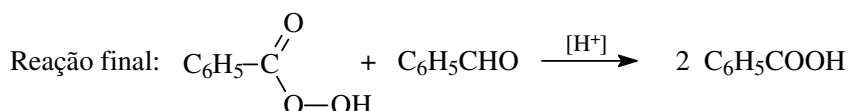
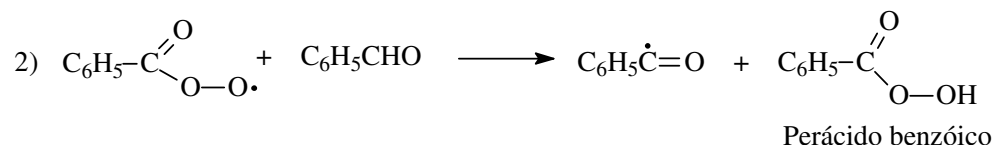
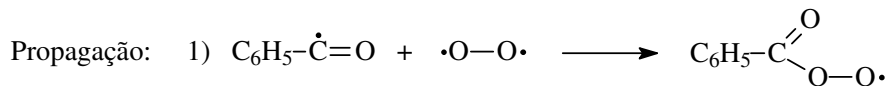
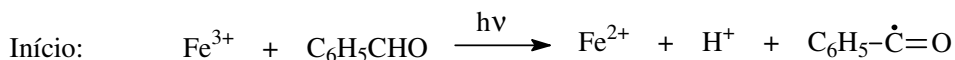
Número E	Substância	Alimentos
E 300 E 301 E 302	Ácido ascórbico Ascorbato sódico Ascorbato cálcico	Refrigerantes, geleias, leite condensado, salsichas, etc.
E 304	Palmitato de ascorbilo	Salsichas, caldo de galinha, etc.
E 306-309	Tocoferóis	Óleos vegetais.
E 310 E 311	Galatos	Gorduras e óleos para produção profissional, óleos e gorduras para fritar, condimentos, sopas desidratadas, pastilhas elásticas, etc.
E 320 E 321	Hidroxianisol Butilado (BHA) Hidroxi-tolueno butilado(BHT)	Doces, passas de uva, queijo fundido, manteiga de amendoim, sopas instantâneas, etc

### 1.5.3 Exemplos selecionados de auto-oxidações

#### Exemplo 1: auto-oxidação de benzaldeído, na presença de traços de metais

Certos íons de metais de transição, especialmente  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^+$  e  $\text{Cu}^{2+}$ , podem induzir oxido-reduções por SET. Portanto, tornam-se versáteis como co-iniciadores da  $\text{S}_\text{R}$  em cadeia (ver também as aplicações do reagente de *Fenton*, descrito na p. 636 e as reações de *Sandmeyer*, p. 769). Um exemplo típico é a iniciação da auto-oxidação do benzaldeído, formando o perácido benzóico. Após o comproporcionamento (ver nota de rodapé 26 na p. 55) com outra molécula de aldeído resultam dois ácidos benzóicos.

Todos os aldeídos são susceptíveis a esta oxidação, enquanto os aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados e os aldeídos aromáticos mostram a maior facilidade:



A "Reação final" não faz parte da cadeia; ela representa um comproporcionamento que tem muita semelhança com a oxidação *Baeyer-Villiger* (ver p. 644). O produto, ácido benzóico, é ao mesmo tempo fonte do catalisador,  $\text{H}^+$ . Assim, esta síntese é sujeita à autocatálise.

Outro exemplo de síntese industrial é a oxidação catalítica, do glioxal para ácido acrílico, um monômero muito procurado na fabricação de polímeros e co-polímeros (produção anual:  $10^6$  t; ver última etapa da síntese apresentada no exemplo 3, logo abaixo).

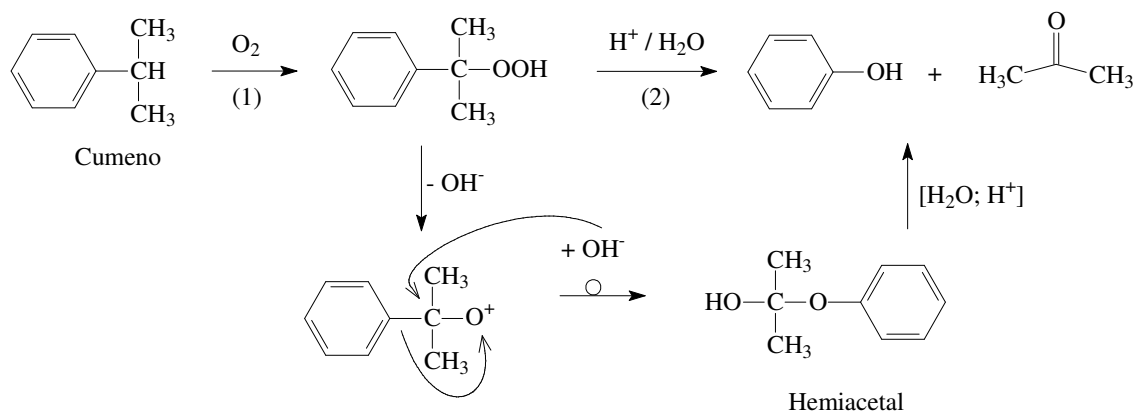
Fora dessas, a reação achou poucas aplicações preparativas, mas tem importância como reação paralela indesejada. Para evitá-la os aldeídos devem ser guardados em garrafas escuras bem fechadas. Além disso, recomenda-se destilá-los logo antes da sua aplicação, devido à sua tendência de formar produtos resinosos e até polímeros de alta massa molecular.

### Exemplo 2: síntese industrial de fenol e acetona, pelo processo "Cumeno"

O fenol é um dos compostos aromáticos mais versáteis na síntese orgânica. Também tem importância em quase todos os segmentos industriais, enquanto as maiores quantidades são utilizadas na produção de tintas, colas e outros materiais poliméricos (resol, novolaque, ver p. 291)

A produção de fenol é feita hoje por três métodos:

1. Tratamento de benzossulfonato de sódio com NaOH fundido, a  $300^\circ\text{C}$ . Esta síntese é a mais antiga e pertence à classe da substituição nucleofílica aromática (ver capítulo 4.8), onde o ânion  $\text{OH}^-$  desloca o grupo sulfonato.
2. Por hidrólise de clorobenzeno (Processo de *Raschig*). A reação com vapor d' água ocorre a temperaturas altas, no catalisador de contato,  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  ou  $\text{SiO}_2$ . Este processo, o segundo mais importante, tem a desvantagem de produzir produtos paralelos, tais como difeniléter, *o*- e *p*-fenilfenol.
3. A quebra de hidroperóxido de cumila que foi obtido pela auto-oxidação de cumeno. Este é o processo mais importante por não ter produtos paralelos indesejados. Muito pelo contrário, fornece acetona como segundo produto, por sua vez um solvente muito procurado. O substrato desta reação, o cumeno, pode ser obtido por alquilação de *Friedel-Crafts* (ver p. 287), usando benzeno, propileno e ácido sulfúrico como catalisador.

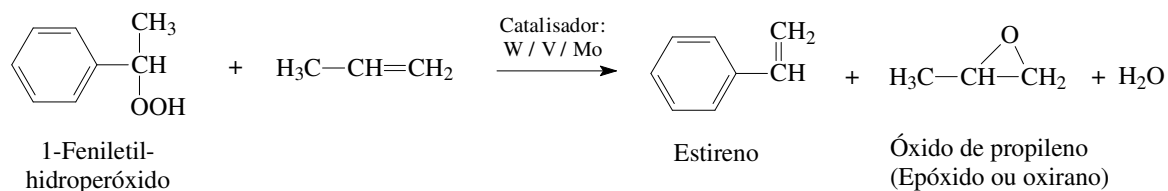
Esquema reacional:

A etapa 1 é um mecanismo radicalar em cadeia, entre o birradical oxigênio e cumeno. Único produto é o hidroperóxido de cumila (por que?). A segunda etapa do processo inclui um rearranjo (compare p. 410), provocado pelo sexteto eletrônico no oxocátion.

Atenção:

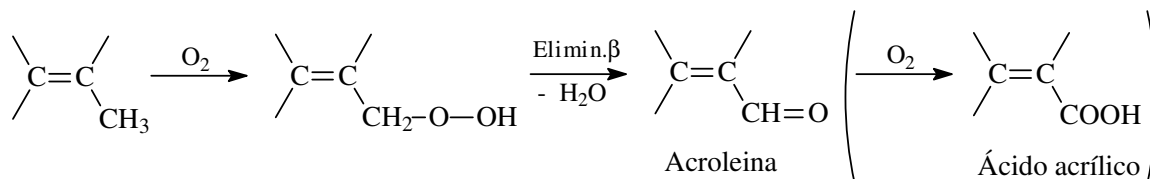
A acetona pode entrar em contato com hidroperóxido que é formado em traços nesta síntese. Daí forma-se o peróxido da acetona, um explosivo poderoso!

De maneira semelhante funciona o processo *Halcon*. Em vez do hidroperóxido de cumila se produz o 1-feniletilhidroperóxido, via auto-oxidação. Este, por sua vez, oxida (aqui pode falar: epoxida) a dupla-ligação do propileno, aproveitando da força oxidativa típica dos hidroperóxidos. Interessante é que resultam dois produtos que são de alto valor agregado: o estireno e o óxido de propileno. Os dois têm importância na indústria de polímeros - o último especialmente como componente em colas de "resina epoxi", em poliuretanos e poliésteres:

Exemplo 3: auto-oxidação da posição alílica

Já foi mencionada na introdução à auto-oxidação (p. 75) a alta seletividade do birradical  $^3\text{O}_2$  para hidrogênios nas posições benzílica e alílica, presentes em substratos aromáticos e alquenos simples e conjugados, respectivamente. Formalmente o oxigênio é inserido entre o carbono e o hidrogênio.

Uma rota de síntese de importância industrial é a funcionalização do propileno. O hidroperóxido formado na primeira etapa sofre uma eliminação  $\beta$  e perde água. O produto é acroleína, bastante reativo e precursor para uma série de reagentes finos. A maioria da acroleína é diretamente oxidada para o ácido acrílico, um importante monômero para a indústria de colas e tintas. O mecanismo desta última etapa oxidativa, da acroleína para o ácido acrílico, já foi discutido na p. 88.

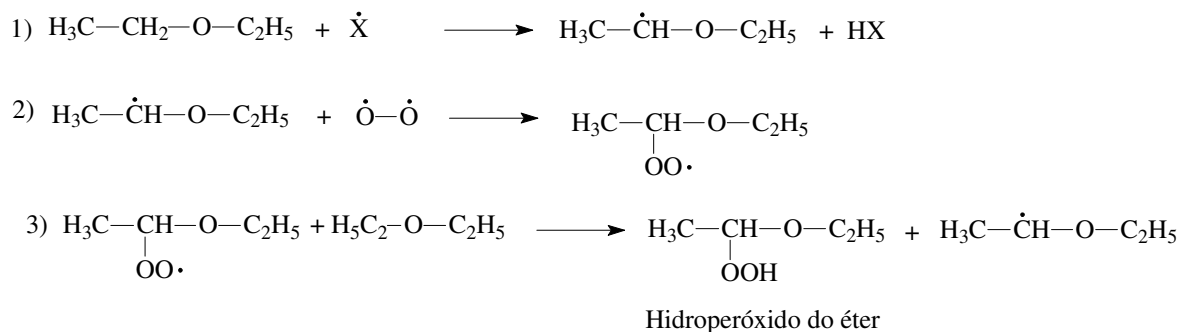


A forte tendência hoje é a substituição do propileno pela glicerina, na produção da acroleína e seus derivados <sup>47</sup>. Enquanto o propileno provém do petróleo, a glicerina é co-produto inevitável do biodiesel, então é considerada sendo um recurso renovável. Além disso, é um recurso barato, abundante e sua disponibilidade é assegurada por dezenas de anos.

#### Exemplo 4: auto-oxidação de éteres, com formação de hidroperóxidos

Altamente indesejada é a seguinte reação, a oxidação de éteres em posição  $\alpha$ .

Etapas de propagação:



**Atenção** na destilação de éteres! Os peróxidos, formados ao longo do tempo de armazenagem, podem causar explosões perigosas – especialmente ao destilar até a secura.

#### Recomendação:

Para fim de precipitar os peróxidos em forma dos seus sais,  $\text{R-O-O}^- \text{K}^+$ , todos os éteres devem ser guardados sobre pastilhas de KOH e o resíduo sólido no fundo da garrafa de éter descartado.

Os hidroperóxidos dos éteres podem formar peróxidos poliméricos que são bastante resistentes (p. 646), ao mesmo tempo altamente explosivos a temperaturas elevadas. Eles não dão necessariamente resposta positiva ao teste com iodeto/amido, e se acumulam no resíduo da destilação. Inúmeros acidentes fatais foram causados por estes peróxidos.

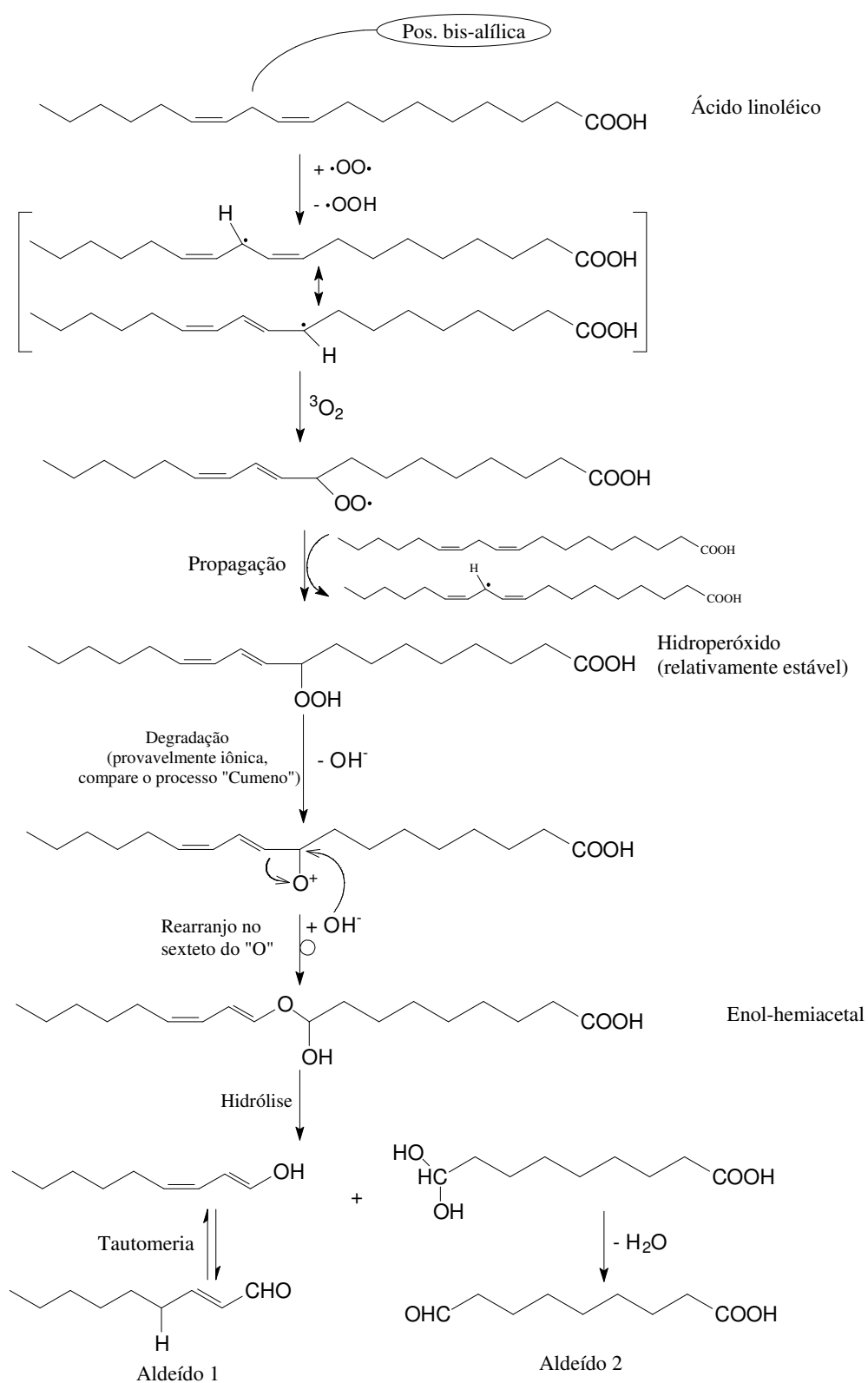
<sup>47</sup> Note que a transformação da glicerina em acroleína não é uma reação redox, mas o resultado de duas eliminações de água e uma tautomeria ceto-enólica.

### Exemplo 5: Rancificação de manteiga

Especialmente os ácidos graxos poli-insaturados sofrem uma rápida oxidação em posições alílicas. Por isso certos óleos comestíveis (por exemplo, óleo de linhaça ou de gergelim) devem ser guardados em garrafas fechadas, na geladeira.

A sequência reacional apresentada a seguir é menos interessante, do ponto de vista preparativo, já que gordura rancificada não tem aplicação. Porém, contém diversos mecanismos e reatividades que o químico preparativo deveria conhecer. Mostra, além disso, com que facilidade reações radicalares com oxigênio tripleto ocorrem e dá mais um exemplo para a quebra iônica do agrupamento peróxido e seu rearranjo no sexteto eletrônico do cátion de oxigênio (ver também "processo de cumeno", p. 89).

Os mesmos processos de auto-oxidação ocorrem no biodiesel (ver p. 357) - já que os ésteres dos ácidos graxos podem ser altamente insaturados, também. Depende da fonte de gordura usada como matéria prima (as gorduras animais - especialmente o sebo de boi - são considerados altamente saturados, no caso uma vantagem, por ser mais resistente à auto-oxidação). São principalmente os antioxidantes Ar-OH blindados que são usados como estabilizantes (produtor líder mundial destes aditivos: *Degussa AG*). É preciso aditivar este combustível porque os produtos da auto-oxidação (aldeídos, ácidos carboxílicos, polímeros resinosos) podem danificar o motor por meio de entupimentos e corrosão, tanto nas partes metálicas quanto borrachosas.





Nas duas primeiras etapas ocorre a reação entre o birradical oxigênio e o ácido linoléico (nome pela IUPAC: ácido (9Z, 12Z)-octadeca-9,12-dienóico), um ácido graxo bis-insaturado. A reação com  $^3\text{O}_2$  ocorre preferencialmente em posição bis-alílica, pois o radical produzido é especialmente estabilizado por dupla ressonância (ver p. 61). Já na terceira etapa ocorre a propagação da reatividade radicalar, junto com a transferência de um hidrogênio radical. O comprimento da cadeia cinética, porém, é muito curto (na ordem de 10 repetições) devido à baixa reatividade dos radicais envolvidos.

A quarta etapa é a cisão degradativa do hidroperóxido que ocorre, provavelmente, através de um mecanismo iônico, fornecendo o ânion hidróxido e o substrato com oxo-cátion. Existem também indicações para caminhos de degradação envolvendo radicais nesta etapa. De qualquer maneira, a cisão se deve à fragilidade da ligação O-O que já foi mencionada em contexto com os iniciadores peróxidos (ver p. 50).

Em seguida ocorre um rearranjo no sexteto eletrônico do oxigênio cujo mecanismo será discutido na oxidação *Baeyer-Villiger* (ver p. 644). O produto do rearranjo é um hemiacetal contendo duas cadeias carbônicas mais curtas.

A hidrólise do hemiacetal na quinta etapa fornece um enol que logo se estabiliza em forma de aldeído. O outro fragmento hidrolisado é um diol geminal que, após a sua desidratação, igualmente fornece um aldeído.

Na soma formaram-se dois aldeídos de cadeias carbônicas mais curtas. As nossas papilas gustativas os percebem como sabor desagradável.

Processos semelhantes a este ocorrem em todos os ácidos graxos (poli-)insaturados quando expostos ao oxigênio atmosférico. Isto encurta bastante a vida de prateleira de alimentos gordurosos.

Surpreendentemente existe até uma aplicação desta, conhecida há centenas de anos. As formulações mais antigas (e usadas até hoje) de tintas e vernizes com finalidade artística se baseiam em ácidos graxos poli-insaturados, entre outros. Sob condições otimizadas, isto é, alta concentração do substrato olefínico e uma grande área exposta ao oxigênio, a auto-oxidação provoca sua polimerização e solidificação. No esquema acima o radical formado na primeira etapa inicia a polirreação em cadeia. Para acelerar a secagem de vernizes geralmente são adicionados certos "secantes" ou "sicativos" que têm o papel de catalisadores e sensibilizadores de luz, tais como os sais de Co, Mn, e Pb de ácidos graxos.

## 1.6 Reações radicalares que não se propagam em cadeia

A seguir sejam apresentadas reações que não se propagam por cinética em cadeia, então fornecem exatamente uma molécula de produto, a cada radical gerado. Implica que quando a fonte dos radicais esgotar, a reação imediatamente pára. A energia necessária para a geração dos radicais deve então incidir no sistema reacional ao longo de toda síntese. Um corte desta energia pára imediatamente a reação - ao contrário das reações em cadeia. A forma de ativação mais conveniente é a irradiação contínua com luz ultravioleta de frequência adequada. De acordo com a ligação química que se pretende quebrar homoliticamente, aplicam-se diferentes tipos de luz:

**UV-A** = 320 - 380nm (máximo perto de 366 nm); radiação menos agressiva; não causa danos nos olhos; aplicação principal na ramificação ("curing") de pré-polímeros fotossensíveis (também usado no dentista). Grupos cromóforos típicos são sistemas

de elétrons  $\pi$  conjugados ou aromáticos, onde a distância entre HOMO e LUMO é pequena (isto são, em geral, moléculas altamente polarizáveis, ver p. 198)

**UV-B** = 280 – 320 nm (máximo perto de 312 nm); radiação muito usada na fotoquímica que exige o cumprimento de normas de segurança especiais. Cromóforos típicos são grupos carbonilas (C=O), azo (N=N) e C=C isolados ou aromáticos.

**UV-C** = 100 – 280 nm (máximo perto de 254 nm); radiação mais agressiva; muito usada na analítica (por fluorescência); esterilização de amostras biológicas; consegue facilmente quebrar (homoliticamente) ligações covalentes simples – inclusive a ligação C-C.

A luz solar que chega à superfície terrestre geralmente contém bastante UV do tipo A, em menores partes do tipo B, enquanto a radiação UV-C é quase completamente filtrada pelas camadas superiores da atmosfera. O espectro das intensidades depende muito das condições meteorológicas (ver exemplo de espectro, na Figura 10, na p. 85).

Para achar a lâmpada de UV adequada para uma determinada aplicação é útil converter os comprimentos de onda (indicados em nanômetros), em unidades de energia ( $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ), usando a fórmula  $E_{\text{foto}} / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1} = \frac{N_A \cdot h \cdot c}{\lambda} = \frac{119,7 \cdot 10^3}{\lambda / \text{nm}}$ . Igualmente usadas, na análise espectroscópica e na síntese orgânica, são as seguintes unidades da energia (ver também p. 52):

Conversão das unidades de energia <sup>48</sup>:

$1 \text{ eV por partícula} \cong 23 \text{ kcal mol}^{-1} \cong 96,5 \text{ kJ mol}^{-1} \cong 8066 \text{ cm}^{-1}$
---

Com essas relações se calculam 327, 383 e 471  $\text{kJ mol}^{-1}$ , para os comprimentos de onda de intensidades máximas indicados acima para a luz UV dos tipos A, B e C, respectivamente. Comparando com as energias de dissociação (ver p. 59) pode-se verificar que UV-C realmente tem energia suficiente para quebrar quase todos os tipos de ligações simples em moléculas orgânicas – menos a ligação especialmente forte de C-F, que é tabelada com 490  $\text{kJ mol}^{-1}$ . Compare as energias das ligações covalentes, tabeladas no anexo 2 deste livro.

Seguem algumas reações radiculares que têm relevância industrial (exemplos 1 e 2) ou importância estratégica no laboratório de síntese (exemplos 3 a 5), cuja energia de ativação é alta, então a cinética não é em cadeia, mas ocorre em etapas.

### 1) Foto-oximação segundo Müller

A introdução de NO em um carbono não-ativado é possível via foto-oximação. Note-se que NO é uma molécula com número ímpar de elétrons (inglês: odd) e portanto é um radical. Isso explica, entre outras, a facilidade com que reage com outros radicais. Um outro fato que indica a alta reatividade do monóxido de nitrogênio é o seu caráter altamente

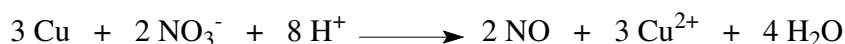
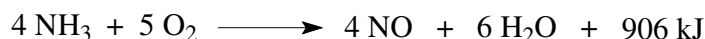
<sup>48</sup> Nota 1: o valor 96,5 na unidade  $\text{kJ mol}^{-1}$ , é largamente conhecido como constante de *Faraday*, que seja a carga de um mol de elétrons.

Nota 2: A unidade  $\text{cm}^{-1}$  é especialmente útil quando avaliar espectros de infravermelho.

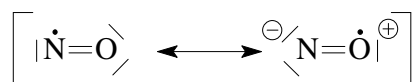
endotérmico: NO se forma partir dos elementos somente em altíssimas temperaturas ( $>3000\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) e em baixo rendimento, devido à energia de formação padrão positiva<sup>49</sup>:



De acesso mais fácil é o monóxido de nitrogênio via queima catalítica de amônia (processo industrial) ou por redução de ácido nítrico (no laboratório). O segundo é facilmente estabelecido, ao gotejar  $\text{HNO}_3$  meio concentrado sobre grânulos de Cu metálico e esquentar.



Estrutura eletrônica do NO:

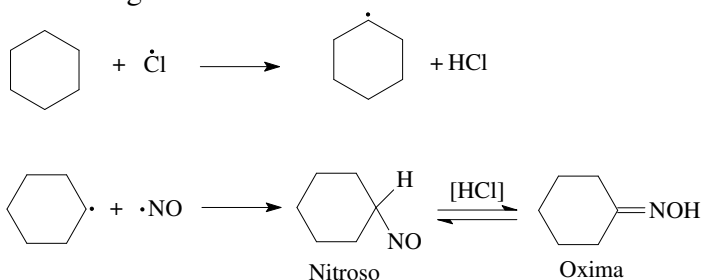


O monóxido de nitrogênio é um gás (um dos poucos radicais que é incolor) que reage prontamente com oxigênio atmosférico para formar, numa reação ligeiramente exotérmica, neblinas marrons de  $\text{NO}_2$  (que também é um radical = molécula "odd"). Portanto, esta síntese deve ser feita sob exclusão rigorosa de ar.

Por outro lado, o radical  $\text{NO}\cdot$  não tem reatividade suficiente para atacar um hidrogênio do hidrocarboneto que será usado como substrato, na síntese a seguir. Portanto, ele não serve como sustentador de uma cadeia cinética - a síntese com  $\text{NO}\cdot$  realmente ocorre em etapas.

Reagentes: NO e  $\text{Cl}_2$  nas proporções 2,5 : 1; e em quantidade estequiométrica: hv.

O produto é uma oxima que, por sua vez, é material de partida para um grande número de outros reagentes.



A última etapa é uma tautomeria<sup>50</sup>, entre o composto nitroso e uma oxima.

<sup>49</sup> Na natureza essa energia de ativação é fornecida apenas em relâmpagos. Realmente, foram medidas concentrações elevadas de NO, logo após de tempestades. Influenciada pela mão do homem, essa reação ocorre na proximidade de transformadores de alta tensão, em um processo conhecido como "descarga silenciosa". Monografia sugerida: *J.H.Seinfeld, S.N.Pandis, Atmospheric chemistry and physics - From air pollution to climate change*, J.Wiley NY (2006).

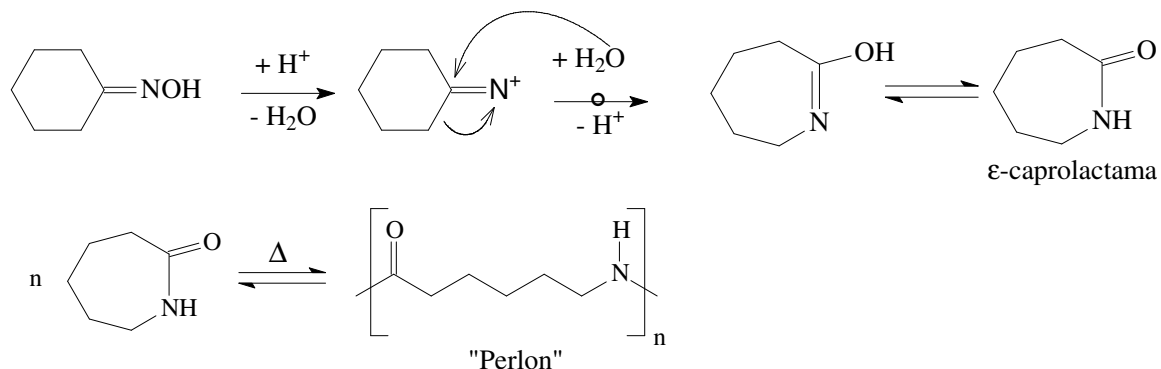
A produção mundial desta oxima é alta <sup>51</sup>, pois há uma reação subsequente de importância industrial, descrita logo a seguir.

### Produção de caprolactama

A  $\epsilon$ -caprolactama é o monômero da poliamida 6 (“Perlon”), por sua vez o Nylon mais produzido no mundo. Para se ter uma idéia da importância econômica: cerca 15% do benzeno petroquímico mundialmente produzido <sup>52</sup> são reduzidos com  $H_2$  e catalisador, ao ciclohexano (mais de 1 milhão de toneladas), e aproximadamente a metade deste é convertida na oxima, para depois ser transformada em  $\epsilon$ -caprolactama (então na ordem de 500 mil toneladas).

A formação da  $\epsilon$ -caprolactama ocorre através de um rearranjo no sexteto eletrônico do N, conhecido por rearranjo de *Beckmann* (ver p. 413). Segue uma tautomeria, desta vez entre a hidroxilimina e a lactama.

Note que na sequência reacional completa - desde o ciclohexano até a  $\epsilon$ -caprolactama - estão envolvidas duas tautomerias e um rearranjo!

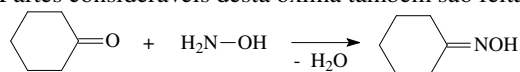


### 2. Síntese industrial de lisina

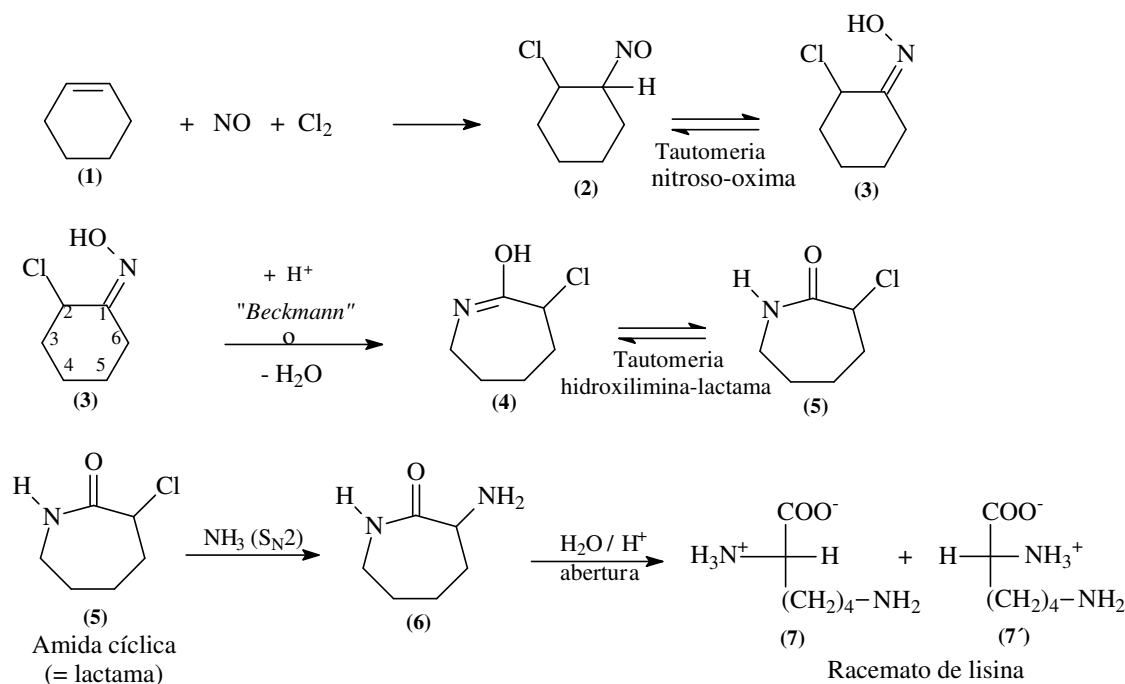
A mistura  $NO/Cl_2$  pode também ser aplicada em alquenos, por exemplo, em ciclohexeno (**1**). O aminoácido lisina é produzido por este método, na forma racêmica (**7** e **7'**) e pode ser utilizado em rações fortificantes para animais domésticos:

<sup>50</sup> **Tautomeria** significa a formação reversível de um isômero onde apenas a dupla ligação e um hidrogênio mudam de posição. Veja lista mais completa de tautomerias, na p. **Erro! Indicador não definido..**

<sup>51</sup> Partes consideráveis desta oxima também são feitas por condensação de ciclohexanona, com hidroxilamina:



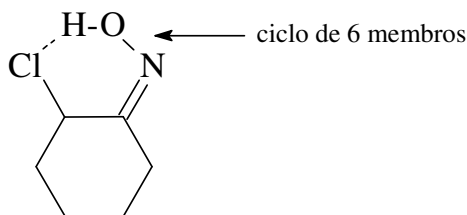
<sup>52</sup> Aproximadamente 25% do benzeno são transformados em cumeno, para produzir fenol, conforme descrito na p. 92.



A terceira etapa reacional requer um comentário. O composto (3) que sofre o rearranjo de *Beckmann* (ver também p. 413) é uma oxima que tem, após a sua protonação, o bom grupo abandonador H<sub>2</sub>O no nitrogênio. Com a saída da água o nitrogênio fica com carga positiva e apenas seis elétrons. Para melhorar esta situação deficitária, um dos carbonos na sua proximidade muda para o N. Em princípio poderiam ser o carbono 2 ou o carbono 6 que mudam. Porém, apenas o produto da mudança do C6 é observado. Isto tem duas razões:

1. argumento eletrônico: o carbono C2 tem um vizinho cloro, portanto dispõe de menor densidade eletrônica, então é menos favorável como fonte de elétrons para satisfazer o N.
2. argumento estérico: no rearranjo de *Beckmann* se observa sempre a mudança do grupo em posição *anti*, isto é, do lado oposto ao grupo abandonador (mecanismo sincronizado?). Significa que a saída da água é acompanhada pela mudança do C6 para o nitrogênio.

Falta ainda esclarecer por que na oxima (= primeira estrutura da segunda linha), o grupo – OH mostra em direção ao cloro. Isto se deve à estabilização por uma ligação de hidrogênio, entre H e Cl. Note-se que essa conformação é especialmente estável devido à formação de um ciclo de 6 membros:

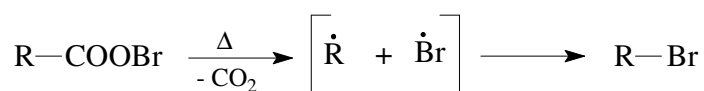


único stereoisômero: *endo*

### 3. Degradação de ácidos carboxílicos por um carbono, segundo *Hunsdiecker*

Ao tratar um substrato carboxilato de prata com bromo elementar, em solvente inerte e sob irradiação de luz UV, o substrato se decompõe liberando um produto de esqueleto carbônico mais curto e gás carbônico.

A degradação de *Hunsdiecker* até funciona com grupos carboxílicos situados em posição de cabeça de ponte (ver p. 19). Neste caso a reação ocorre através de radicais  $\sigma$  que são extremamente reativos (p. 49). Os gastos em energia e os custos dos reagentes são altos, mesmo assim a degradação de *Hunsdiecker* funciona melhor do que qualquer reação iônica, para introduzir um grupo funcional em um local estericamente impedido.



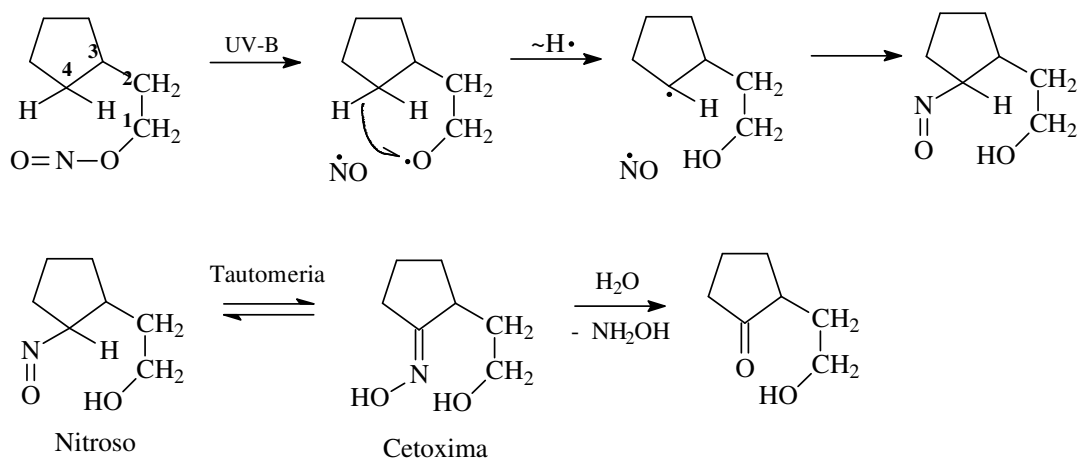
Gaiola de solvente

A reação também funciona com  $\text{Cl}_2$  e também com sais de mercúrio. A pré-condição para um bom funcionamento é a ausência de umidade em todos os reagentes.

O fato de que o único produto da degradação é o brometo se explica com uma gaiola de solvente que engloba os dois radicais formados na penúltima etapa. A recombinação destes radicais, como já foi discutido, é muito rápida e não tem concorrência.

### 4. Reação de *Barton*

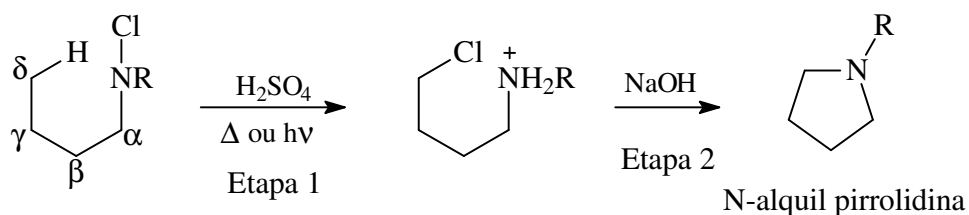
Todos os nitritos de alquila são foto-sensíveis. Aqueles que têm dois hidrogênios em posição  $\delta$  (= posição 4) podem sofrer uma reação radicalar conhecida como reação de *Barton*. Ela pode ser iniciada por luz UV do tipo B. Como os radicais recombinaem de maneira intramolecular a cinética da reação não é em cadeia, mas precisa de fótons em quantidade estequiométrica.



O composto nitroso que resulta da mudança do radical nitrosil  $\cdot\text{NO}$ , entra em equilíbrio tautomérico com a forma oxima, neste caso também chamada cetoxima (compare cap. 5.5.11). A cetoxima, por sua vez, pode ser hidrolisada e fornece uma cetona. Na química de esteróides se aproveita desta possibilidade para introduzir um grupo funcional em um carbono não-ativado em posição  $\delta$ . A reação de *Barton* representa assim uma alternativa para a reação de *Hofmann-Löffler-Freytag* (ver a seguir, inclusive um exemplo de reação num esteróide).

### 5. Reação de *Hofmann-Löffler-Freytag*

A reação de *Hofmann-Löffler-Freytag* (HLF) <sup>53</sup> é um método de preparo de derivados da pirrolidina, a partir de aminas N-halogenadas. Os reagentes são aplicados em duas etapas: ácido sulfúrico concentrado ou ácido trifluoroacético na primeira e hidróxido de sódio na segunda etapa. A iniciação da reação pode ser por calor ou por irradiação com luz ultravioleta. A execução das duas etapas reacionais geralmente é tranquila e os rendimentos são bons. Porém, o substrato não deve conter grupos funcionais que são sensíveis a ácidos e bases fortes.



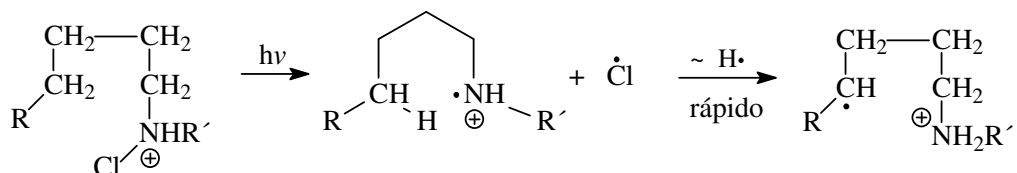
O material de partida, a N-cloro amina, se consegue pela reação da respectiva amina, com hipoclorito de sódio,  $\text{NaOCl}$ , ou com N-cloro succinimida (compare p. 66). Aminas secundárias são geralmente mais adequadas para a reação de *HLF* do que aminas primárias, enquanto aminas terciárias não fazem esta reação. Com relação aos halogênios: os melhores rendimentos se obtêm ao introduzir cloro em vez de bromo.

<sup>53</sup> Devido ao valor preparativo tão semelhante à reação de *Barton*, a síntese de *HLF* é apresentada neste local, embora seja uma reação radicalar em cadeia.

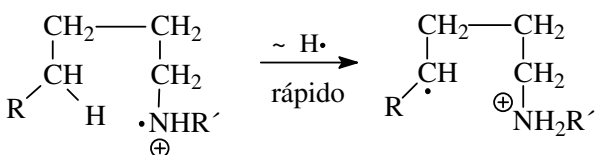
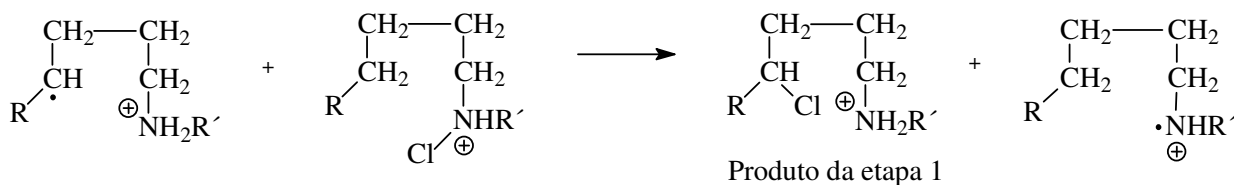
Mecanismo:

A primeira etapa desta síntese segue um mecanismo radicalar e ocorre com cinética em cadeia. O radical se propaga de maneira intermolecular e isso certamente é a diferença mais marcante entre a reação de *HLF* e a reação de *Barton* onde os dois radicais reagem de maneira intramolecular.

Iniciação:

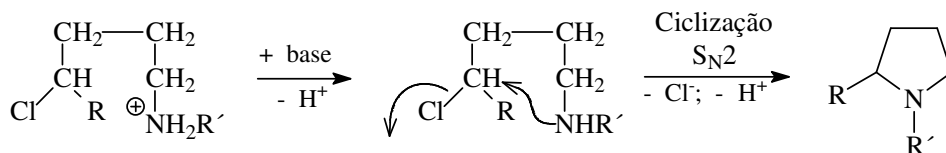


Propagação:



Na maioria dos substratos o destino único do cloro é o carbono em posição  $\delta$  (= posição 4 a partir do N). Isto se dá da conformação favorável durante a transferência do radical hidrogênio: forma-se um ciclo de 6 membros. A similaridade deste mecanismo com os rearranjos sigmatrópicos (p. 251) é evidente, embora a reação de *HLF* funcione sem a participação de elétrons  $\pi$ .

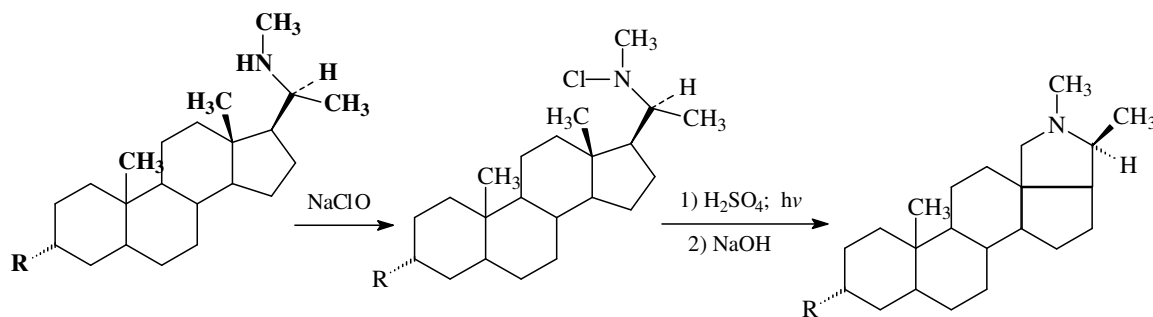
Já na segunda etapa da síntese onde se aplica um meio fortemente básico, o cátion amônio é desprotonado. Forma-se então o grupo amina que consegue deslocar o cloro do carbono em posição  $\delta$  por ser um bom nucleófilo (isto é, uma  $S_N2$  intramolecular). O resultado é a ciclização para um derivado da pirolidina:

Aplicação da reação de *HLF*

Com a reação de *HLF* se consegue funcionalizar carbonos não-ativados em posição  $\delta$ . Especialmente na manipulação de produtos naturais, com estrutura molecular bastante

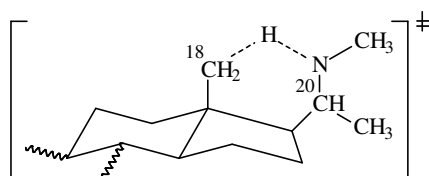


complexa, esta síntese se provou versátil. Neste sentido faz-se referência à síntese de um alcalóide esteroidal, por sua vez uma substância fisiologicamente muito eficaz <sup>54</sup>.



Alcalóide esteroidal

A fácil execução desta reação se explica com a estrutura rígida do esqueleto hidrocarbônico do esteróide. Desta forma os participantes do estado de transição cíclico, os carbonos 18 e 20, estão fixados em posições adequados para efetuarem a transferência do radical  $\cdot\text{H}$ :



### 1.6.1 Fotoquímica do grupo carbonila

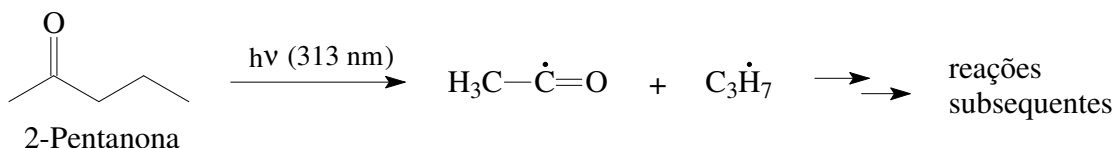
As reações apresentadas a seguir são na sua maioria indesejadas, provocadas pela exposição excessiva ao ar (como já foi discutido no exemplo do benzaldeído, p. 88). Mas também têm importância na analítica, no espectrômetro de massas, onde são responsáveis pelas fragmentações dos radical-cátions <sup>55</sup>. Nem necessariamente essas reações radiculares ocorrem numa cinética em cadeia.

#### Quebra em posição $\alpha$

A quebra de cetonas em posição  $\alpha$  se chama *Norrish tipo I*. Ela é frequentemente induzida por luz UV.

<sup>54</sup> Alcalóides esteroidais são uns dos mais poderosos venenos para mamíferos, com uma taxa de toxicidade de 5000 vezes acima do cianeto de potássio! Elas perturbam o transporte dos íons em nervos e músculos. Derivados deste alcalóide esteroidal são aplicados com sucesso na neurofisiologia.

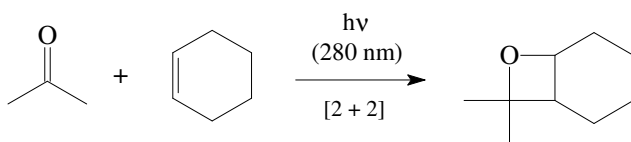
<sup>55</sup> R.M.Silverstein, F.X. Webster, D.J.Kiemle, Identificação espectrométrica de compostos orgânicos, LTC



Um dos radicais formados na etapa fotolítica já conhecemos: é o radical carbonila, idêntico ao radical que se forma facilmente a partir de aldeídos, como foi apresentado na p. 80.

O rendimento fotoquântico desta reação pode ser bastante alto quando executada em fase gasosa. Especialmente sensíveis são os substratos onde o grupo carbonila faz parte de um sistema conjugado, p.ex. no cinamaldeído,  $\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$ . Em cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas a energia da luz necessária para a quebra de *Norrish* tipo I é mais baixa, isto é, ocorre com comprimentos de ondas maiores.

Ao conduzir a mesma reação fotolítica em certo solvente insaturado, por exemplo em cicloexeno, uma cicloadição [2+2] pode ocorrer (*Paterno-Büchi*, ver p. 237), formando o heterociclo oxetano:

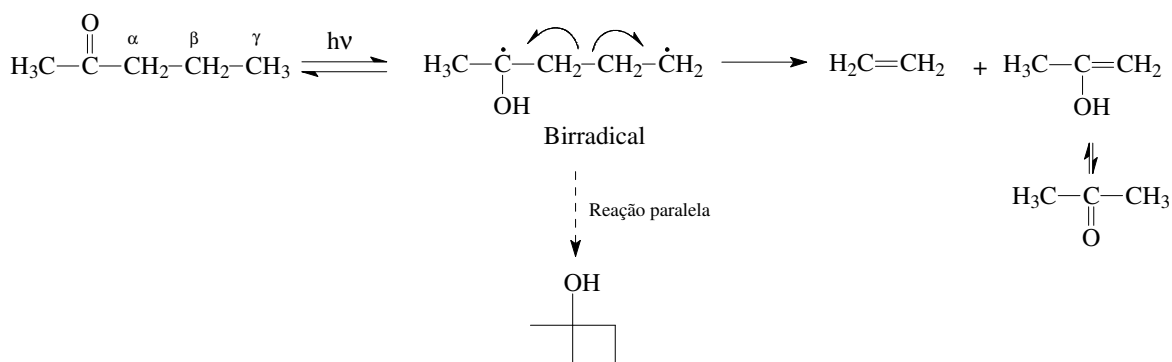


### Quebra em posição $\beta$

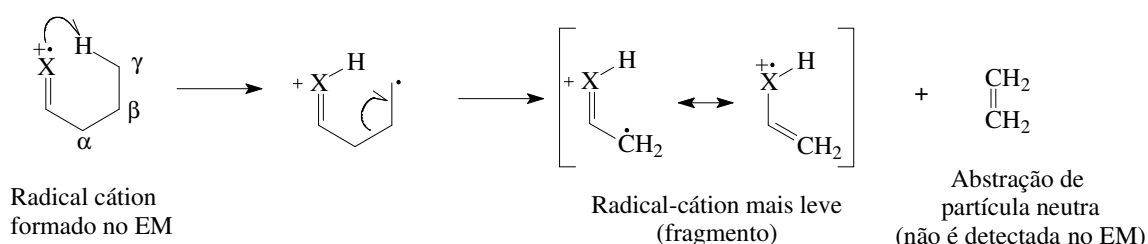
Na fotólise da 2-pentanona observa-se também a formação de etileno e acetona. Isso ocorre através de um birradical que se forma por migração de um hidrogênio da posição  $\gamma$  para o oxigênio do grupo carbonila. Essa reação, chamada de *Norrish tipo II*, é semelhante ao rearranjo de *McLafferty* que se observa frequentemente dentro do espectrômetro de massas. Ela é suposta de ocorrer de maneira sincronizada, conforme apresentado no capítulo "cicloadições" (p. 257), ou então via radicais que não necessariamente tem que ocorrer de maneira sincronizada.

A ativação da cetona por luz UV eleva a molécula a um estado eletrônico excitado, neste esquema representado em forma do birradical. A ciclização como possível reação paralela é de importância subordinada porque a formação do ciclobutano é termodinamicamente desfavorável (ver p. 454).

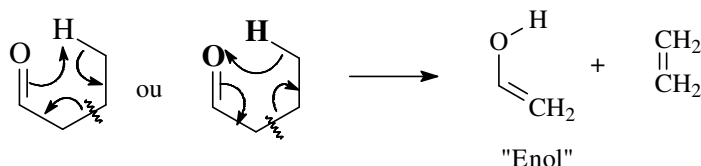
### Quebra fotolítica de *Norrish* tipo II, mecanismo radicalar:



Em toda analogia decorre o rearranjo de *McLafferty*, no espectrômetro de massas:



Note-se que existe uma outra explicação, para a reatividade das cetonas em posição  $\gamma$ , que não inclui a formação de orbitais com elétrons desemparelhados (ver também questão No. 11 na p. 259). Ao virar as ligações simples por seus eixos, é possível achar uma conformação "cíclica", quer dizer um arranjo com 6 membros (literatura indicada: nota de rodapé 69 na p. 140). Neste, podem ocorrer quebra e formação de novas ligações, de maneira sincronizada. Este deslocamento de ligações pode envolver elétrons  $\pi$  e  $\sigma$ , então não se trata de uma mesomeria, mas sim, de uma verdadeira reação química:



O movimento dos elétrons conforme à primeira fórmula é mais plausível do que à segunda fórmula, devido ao efeito indutivo negativo que o grupo carbonila exerce sobre o carbono em posição  $\alpha$ . Além do mais, a transferência de hidreto,  $\text{H}^-$ , geralmente é uma etapa bastante endotérmica. Anotamos muita semelhança mecanística com a pirólise de ésteres (p. 143) e as descarboxilações térmicas (p. 446). Além disso, a quebra *Norrish* tipo II pode ser vista como reversa da reação "eno", descrita na p. 257.

As cisões radiculares, *Norrish* tipo I e II, acharam uma aplicação importante em materiais modernos de consumo. Os plásticos poli-olefínicos, especialmente o polietileno de alta densidade (PE-HD), são materiais de construção excelentes, porém são de difícil degradação após o seu uso. Pensamos, por exemplo, em uma sacola do supermercado: após o uso ela permanece por dezenas de anos na deponia porque a sua estrutura molecular é muito resistente ao ataque de microorganismos. O que ajuda neste caso é a introdução na

cadeia polimérica, já na etapa da polimerização, um monômero com grupo carbonila. Isto não interfere na massa molar do polímero - ela continua alta, o que é importante para as propriedades mecânicas do material. Porém, a presença de (poucos) grupos carbonilas na cadeia polimérica da poliolefina abre caminho para as cisões *Norrish* tipo I e II. Sob a incidência da luz solar o plástico descartado se degrada rapidamente. Os fragmentos que resultam das cisões, além de serem sujeitos à auto-oxidação, podem ser atacados por micróbios que antes era impedido pela alta massa molar, pela cristalinidade e pela falta de grupos funcionais. Assim, o nosso lixo se degrada dentre de poucos meses a anos.

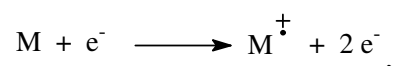
### 1.6.2 Reações radicalares em outros contextos

O princípios de estruturação principais deste livro são o mecanismo reacional e o valor preparativo da síntese. Neste lugar sejam então somente indicados os lugares onde as demais reações que ocorrem via radicais serão discutidas:

- Em textos mais antigos a nitração do anel aromático é apresentada como processo iônico, denominadamente o ataque iônico do cátion nitrônio. Porém, pesquisas mais novas acumularam indicações para um mecanismo radicalar (ver p. 279). As conclusões sobre o produto principal, de qualquer maneira, não mudaram significativamente. Esta reação será discutida no capítulo 4.2.1.
- A introdução direta de flúor em anéis aromáticos não é possível, uma vez que não existem eletrófilos de flúor com suficiente reatividade. Também uma reação com flúor elementar não funciona devido sua altíssima reatividade, suficiente para atacar o esqueleto carbônico e decompor o sistema aromático. A solução fornece a reação de *Sandmeyer*: o desnitrosamento térmico do tetrafluoroborato do sal de diazônio pode ser controlado facilmente com catalisador Cu(I) (ver p. 769). É um processo radicalar.
- Muitas – a não dizer a maioria - das oxido-reduções por metais de transição ocorrem via transferência de elétrons desparelhados (inglês: **Single Electron Transfer, SET**). Essas reações percorrem complexos intermediários paramagnéticos, na maioria de colorações bonitas, que podem ser vistos como radicais (ver nota de rodapé na p. 55). Até as reações clássicas do tipo *Grignard* (organo-magnésio) estão sendo discutidas hoje em termos de SET (ver p. 417).
- Síntese de pinacol (ver p. 451)
- Eletrólise de carboxilatos segundo *Kolbe* (ver p. 378)

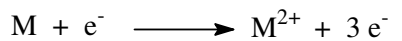
#### Reações radicalares relevantes na química analítica

Todas as fragmentações que têm relevância na espectrometria de massas <sup>56</sup> (cisão  $\alpha$ , *Norrish* II, *McLafferty*, descarbonilação,...) são reações radicalares, porque todas decorrem no substrato em fase gasosa, após ser ionizado por bombardeamento por elétrons.



<sup>56</sup> R. Davis, M. Frearson, Mass Spectrometry, Wiley Chinchester 1987

por sua vez mais provável do que



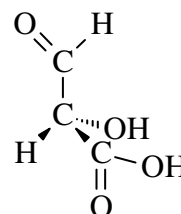
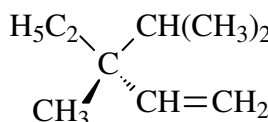
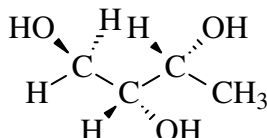
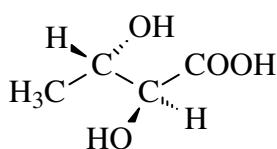
Então já o “material de partida”, o radical-cátion  $M^{\bullet+}$ , se encontra num elevado nível energético. Por este motivo as fragmentações tornam-se tão frequentes (para conseguir essas reações com o mesmo rendimento em substratos não ativados, seriam necessárias temperaturas acima de 1000 °C - que experimentalmente não é viável).

## 1.7 Exercícios de Substituição Alifática

### 1.7.1 Parte 1: Substituição Nucleofílica ( $S_N$ )

- 1) Explique, do ponto de vista do substrato, as diferenças preparativas entre uma  $S_N$  e uma  $S_R$ . (p. 10)
- 2) Geralmente um reagente nucleofílico tem, ao mesmo tempo, qualidades como base. (pp. 11 e 36)
  - a) Destaque o que caracteriza um bom nucleófilo, o que caracteriza uma boa base.
  - b) Procure três exemplos para um bom nucleófilo que é ao mesmo tempo uma base forte.
  - c) Procure três exemplos para um bom nucleófilo que é ao mesmo tempo uma base média ou fraca.
  - d) Procure três exemplos para uma base forte que é ao mesmo tempo um nucleófilo ruim.
- 3) a) Explique os números 1 e 2, nas siglas  $S_N1$  e  $S_N2$ . (pp. 12 a 15)
  - b) Explique por que o elemento Carbono não reage por um mecanismo de adição do nucleófilo, seguido pela eliminação do abandonador.
- 4) O grupo abandonador e o nucleófilo são espécies da mesma natureza química. (p. 11, 32, 36)
  - a) O que nucleófilo e abandonador têm em comum?
  - b) Como nucleófilo e abandonador são concorrentes, então como poderia ser deslocada uma  $S_N$  para o lado do produto?
- 5) A escolha do ambiente é muito importante para o bom funcionamento da  $S_N$ . (pp. 24 a 28)

- a) Que solvente você propõe para realizar uma  $S_N1$  e uma  $S_N2$ , respectivamente?
- b) Descreva a estratégia que supera as inconveniências da incompatibilidade entre os reagentes, sem homogeneizar o sistema bifásico.
- 6) a) Represente o mecanismo  $S_N1$  num diagrama de reação, energia vs. caminho da reação (p. 12)
- b) Indique no esboço, via setas, a entalpia da reação e a(s) energia(s) de ativação.
- c) Coloque as expressões "energia de ativação", "posição do equilíbrio", "entalpia" e "velocidade", na sua relação correta.
- 7) a) Explique as palavras "dureza" e "maciez", no sentido da teoria de *Pearson*. (p. 37)
- b) Indique três nucleófilos duros e três nucleófilos macios.
- 8) a) O que é um rearranjo? (p. 16)
- b) Em que situação eletrônica podemos esperar um rearranjo?
- 9) Procure saber, na referência indicada ou em outras obras padrões da Química Orgânica, quais são os critérios da nomenclatura *R,S* que descrevem a estereo-química no carbono assimétrico (= quiral). (p. 19)
- a) Assinale nas seguintes moléculas todos os carbonos assimétricos com um asterisco:



- b) Indique a configuração, R ou S, em cada carbono assimétrico. (Lembre-se de que duas trocas entre os vizinhos do centro assimétrico têm o mesmo efeito do que uma rotação da molécula toda.)
- c) O que se espera da estereoquímica de um carbono  $sp^3$ , quando submetido à  $S_N2$ ?
- d) Quais são as situações estruturais que podem levar a desvios do caso geral, descrito no item c)?
- 10) a) Por que é difícil substituir um grupo funcional - seja por  $S_N1$  ou  $S_N2$  - que se encontra em posição de cabeça de ponte? (p. 19 e 99)
- b) Indique uma estratégia para contornar os problemas preparativos causados pela baixa reatividade em posição de cabeça de ponte.

- 11) a) Desenhe o estado de transição de uma  $S_N2$  (p. 18)
- b) Argumente, a base do desenho do item a, por que um vizinho volumoso no carbono funcional atrapalha o funcionamento da  $S_N2$ . (p. 46)
- c) Argumente, por que um vizinho volumoso no carbono funcional promove uma substituição pelo mecanismo  $S_N1$ .
- 12) a) Quais são as formas de estabilização de um nucleófilo aniônico em solvente polar prótico? (p. 25)
- b) Como pode-se imaginar a solvatação de um nucleófilo aniônico em um solvente polar aprótico?
- c) Por que o solvente polar aprótico deixa o nucleófilo aniônico mais poderoso, em comparação a um solvente prótico?
- 13) Quais são os métodos para aumentar as qualidades como abandonador, dos seguintes grupos funcionais:  $-OH$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-NH_2$ ,  $-O-C_2H_5$ ,  $-F$ . (p. 32)
- 14) a) Para que serve a síntese de *Gabriel*? (p. 42)
- b) Qual é o reagente da síntese de *Gabriel*?
- 15) a) Desenhe as estruturas de substratos com o grupo funcional X: em posição alílico, num carbono terciário, num carbono primário, em posição vinílico, em posição benzílica e em posição fenílica, respectivamente. (p. 48)
- b) Quais são as reatividades relativas destes grupos, frente a um ataque por nucleófilo? Organize as estruturas em ordem de reatividade decrescente.

### 1.7.2 Parte 2: Substituição Radicalar ( $S_R$ )

- 1) Esboce um diagrama energia vs. caminho da reação  $A-B + C \rightarrow A + B-C$ , que seja uma reação endotérmica e que ocorre em somente uma etapa reacional. (p. 61 em diante)
- a) Indique no esboço, via setas, a entalpia da reação e a energia de ativação.
- b) Avaliando a estrutura e a reatividade do complexo no estado de transição: pode-se afirmar mais semelhança com o reagente ou com o produto da reação?
- c) Aplicando este esquema a uma substituição radicalar, como você iria avaliar o caráter radicalar do substrato no momento decisivo (= mais difícil = mais devagar) da reação?

**d)** Ninguém jamais estudou diretamente um estado de transição (ET) - porque não "existe". Porém, existem indicações para a passagem de etapas reacionais via ET's. O que *Hammond* e *Polanyi* postularam para a estrutura do ET?

**2)** Mono-cloração radicalar de 2,3-dimetilpentano, em fase gasosa. (p. 64)

**a)** Desenhe o substrato desta reação e indique o número de hidrogênios ligados aos carbonos primários, secundários e terciários, respectivamente.

**b)** Calcule os produtos desta reação, em %. Aproveite das reatividades relativas indicadas na p. 64: *prim* : *sec* : *terc* = 1 : 2,5 : 4.

**c)** Explique por que o radical geralmente não ataca uma ligação C-C no substrato, mas somente ligações C-H. (p. 53)

**3) a)** Explique as expressões "Cracking" e "Reforming" (p. 72).

**b)** Postule o caminho da reação do "Reforming".

**4)** Comparando os radicais  $\text{Cl}\cdot$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}\cdot$ ,  $\cdot\text{SO}_2\text{Cl}$ . (p. 65)

**a)** Organize em ordem decrescente de reatividade frente ao substrato R-H.

**b)** Organize em ordem decrescente de seletividade frente às diferentes ligações C-H no substrato.

**5) a)** Indique as grandezas relativas, das energias de ativação das etapas iniciação, propagação e término, em uma reação radicalar em cadeia. (pp. 51 e 59)

**b)** Sob quais condições podemos esperar reações radicalares com longas cadeias cinéticas? (p. 58)

**6)** Considerando a adição de H-Br por via radical, no substrato isobuteno (= 2-metilpropeno). (p. 69)

**a)** Descreva as etapas da propagação.

**b)** Como você considera a viabilidade desta reação? Argumente a base das entalpias, envolvidas nas duas etapas da propagação.

Dados: as energias de dissociação, além das referidas na tabela p. 60, são: C-C: na média  $345 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; C=C: na média  $615 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ; C-Br:  $272 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

**c)** Proponha condições adequadas para executar a adição.

**7) a)** Escreva as estruturas de dois iniciadores radicalares comumente utilizados na síntese orgânica. (p. 51)



- b)** O que todos os iniciadores radicalares têm em comum?
- 8)** Quais são as diferenças, entre uma reação radicalar em cadeia e em etapas? Formule a resposta usando as expressões:  $h\nu$ , estequiométrico, propagação, intermolecular, intramolecular. (p. 94)
- 9) a)** O que significa "radical  $\sigma$ ", o que "radical  $\pi$ "?
- b)** Quais as estabilidades relativas destes dois radicais? Justifique com as extensões espaciais dos orbitais.
- c)** Quais são as reatividades relativas destes dois radicais?
- 10) a)** Calcule as energias emitidas das seguintes fontes: (p. 52 e 94)
- Calor de 200 °C; luz ultravioleta do tipo B ( $\lambda = 300$  nm); luz vermelha do comprimento  $\lambda = 750$  nm; lâmpada de mercúrio de baixa pressão com 4,9 eV (= ensaio clássico de *Franck-Hertz*).
- b)** Na página 51 foi mencionado que moléculas iniciadoras têm uma ligação covalente fraca, de no máximo  $170 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Na tentativa de quebrar esta ligação por radiação eletromagnética, que comprimento de onda deve ter a luz?
- c)** Analisando a "lei das frequências" da radiação eletromagnética, segundo *Einstein*. Organize as seguintes expressões em frase(s) completa(s):  
onda - intensidade - frequência - amplitude - energia.
- 11) a)** Anote o nome extenso e a estrutura da molécula de NBS. (p. 66)
- b)** Formule a reação entre NBS e HBr. Qual é o nome deste tipo de oxidorredução?
- c)** Que finalidade preparativa tem o uso do NBS em sínteses radicalares? Argumente em termos do substrato 1-butenos. (p. 68)
- 12)** Compare as três reações parecidas:
- cloração com cloreto de sulfurila,
  - sulfocloração (*Reid*) e
  - sulfoxidação (*Hoechst*),
- em termos de reagentes, condições reacionais e produtos. (p. 65, 70 e 71)
- 13) a)** O que é uma auto-oxidação? (p. 75)
- b)** Denomine três exemplos de auto-oxidações, planejadas ou desejadas, e três exemplos de auto-oxidações indesejadas.

- c) Como funciona um antioxidante? Denomine três exemplos para antioxidantes. (p. 77)
- 14) Formule as reações que levam aos seguintes polímeros: (p. 73)  
a) PVC      b) PP      c) PS
- 15) a) Denomine substrato e reagentes da degradação de *Hunsdiecker*. (p. 99)  
b) Qual é o valor preparativa da degradação de *Hunsdiecker*?
- 16) Quais reações radicalares podem ser esperadas, em substratos com grupo carbonila?
- 17) Na página 104 foi descrito o rearranjo de *Beckmann*, a partir do isômero *endo* do  $\alpha$ -clorooxima do cicloexeno. Isto levou ao aminoácido lisina. Qual seria o produto se o intermediário fosse a  $\alpha$ -clorooxima da conformação *exo*?
- 18) Destaque os valores preparativos da síntese de *Barton* e de *Hofmann-Löffler-Freytag*, usando equações químicas simplificadas.

## 1.8 Respostas dos exercícios de Substituição Alifática

### 1.8.1 Parte 1: Substituição Nucleofílica

- 1) A  $S_N$  requer um substrato já com grupo funcional, X que seja um elemento mais eletronegativo do que o carbono. Por outro lado, a  $S_R$  serve para introduzir um grupo X num hidrocarboneto não-funcionalizado, ou seja, introduzir o X em vez de um hidrogênio.
- 2) a) Nucleofilia é uma expressão da cinética, enquanto base é uma propriedade termodinâmica (isto é, descreve a posição de um equilíbrio). Sendo assim, um nucleófilo é bom quando consegue entrar com rapidez e facilidade no substrato. Isto é estabelecido quando sua basicidade é alta, sua polarizabilidade é alta e sua solvatação é baixa (seu tamanho pequeno).  
Uma base é forte quando seu par de elétrons não-ligante consegue estabelecer uma ligação forte com cátions do ambiente (muitas vezes com  $H^+$ ). Note que maciez geralmente não promove a basicidade, pois a maioria dos cátions - inclusive o  $H^+$  - são duros.
- b)  $H^-$ ,  $CH_3O^-$ ,  $NH_2^-$   
c)  $N(CH_3)_3$ ,  $R-SH$ ,  $I^-$   
d)  $(CH_3)_3CO^-$ ,  $N(C_2H_5)_3$ ,  $PO_4^{3-}$
- 3) a) 1: processo monomolecular, ou seja, na etapa mais lenta participa somente uma molécula.  
2: bimolecular, ou seja, na etapa mais lenta participam duas moléculas.
- b) A entrada de mais um vizinho, na esfera ligante de um átomo que já tem quatro vizinhos somente é possível quando este átomo dispõe de orbitais, além dos ocupados nas ligações.

O carbono, por ser um elemento do segundo período, somente tem 4 orbitais disponíveis ( $sp^3$ ), então não pode receber um quinto vizinho. Já os elementos do 3º período podem, por que dispõem de orbitais  $d$ .

**4) a)** Um par de elétrons não ligante que pode ser utilizado para a nova ligação com o carbono do substrato.

**b)** O método termodinâmico é: oferecer o nucleófilo (= reagente) em grande excesso ou retirar continuamente o grupo abandonador (caso for volátil, por destilação).

**5) a)** O caminho tradicional é a homogeneização da mistura reacional. No caso da  $S_N1$  o ambiente deve ser o mais polar possível, para apoiar a formação do carbocátion. Então seria começar com um solvente polar (muitas vezes água ou metanol) e acrescentar tanto solvente orgânico até chegar em suficiente solubilidade do substrato  $R-X$ , por sua vez apolar.

No caso da  $S_N2$ : dissolver o substrato em um solvente orgânico que mostra pelo menos um pouco compatibilidade com a água, depois gotejar tanta água que for precisa para dissolver o sal  $M^+Nu^-$ . A alternativa mais eficaz, no caso da  $S_N2$ , é utilizar um solvente polar aprótico que dissolve substrato e nucleófilo, ambos em quantidades suficientes para se ter uma reação em velocidade aceitável.

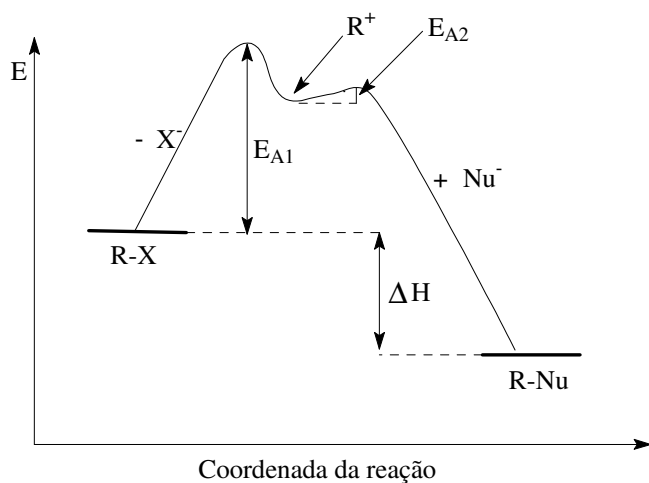
**b)** Em escala maior (escala industrial) os solventes polares apróticos, no entanto, têm uma série de desvantagens: são caros, podem causar impactos ao meio-ambiente, podem prejudicar os operários que entram em contato (carcinogênico, tóxico, penetram a pele, atacam o fígado, etc.). Também o processo da purificação por destilação é dificultado, devido ao alto ponto de ebulição - uma propriedade da maioria dos solventes polares apróticos. Uma alternativa é a síntese em sistema heterogêneo, porém na presença de um catalisador de transferência das fases (CTF). Os catalisadores mais usados são os sais quaternários de amônio,  $NR_4^+X^-$ . Estes são também conhecidos como detergentes catiônicos (outras aplicações: na cosmética e farmácia, onde estão usados como emulgores e agentes antimicrobianos). No caso ideal usa-se diretamente o sal portador do nucleófilo,  $NH_4^+Nu^-$ . O CTF presta apenas serviço de transporte: é veículo para o nucleófilo, da fase aquosa (ou até do sal sólido) para a fase apolar; também para o abandonador, da fase orgânica para a água. Veja as múltiplas vantagens deste método, apresentadas na p. 32.

**6)**  $E_{A1}$  = Energia de ativação da primeira etapa

$E_{A2}$  = Energia de ativação da segunda etapa

$E_{A1} \gg E_{A2}$ , isto é, a primeira etapa é muito mais lenta, então decisiva para a cinética da  $S_N1$ .

$\Delta H$  = entalpia = diferença em energia interna, entre os produtos e os reagentes. No exemplo abaixo é um valor negativo, indicando uma reação exotérmica.



**7) a)** Duro: átomo ou complexo de baixa polarizabilidade. São geralmente espécies pequenas, com alta carga.

Macio: alta polarizabilidade. Átomos ou complexos extensos (muitas vezes elementos do período 3 ou mais), podem envolver elétrons  $\pi$  (duplas-ligações) ou elétrons não-ligantes. Muitos ânions podem ser considerados macios.

**b)** duro:  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ,  $\text{NH}_3$ ,

macio:  $\text{HS}^-$ ,  $\text{H}^-$ , carbânions, enolato (especialmente o carbono em posição  $\beta$  ao grupo carbonila).

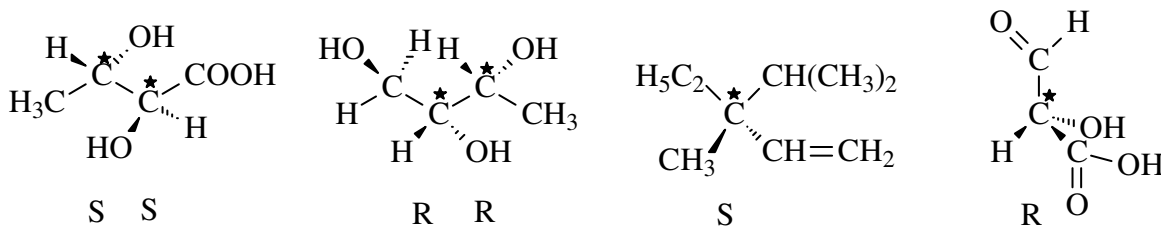
**8) a)** Rearranjo é denominado uma mudança no esqueleto carbônico do substrato, geralmente numa parte não ativada. Rearranjos são reações intramoleculares que ocorrem frequentemente em cátions onde um átomo tem apenas um sexteto de elétrons<sup>57</sup>. Quem muda para o átomo do sexteto é um grupo repleto de elétrons: pode ser um hidreto ou um grupo alquila, junto com o par de elétrons que usa para sua conexão com o esqueleto. Conhecemos rearranjos em carbocátions (*Wagner-Meerwein*, *Wolff*), no oxigênio (*Beckmann*, *Baeyer-Villiger*) ou no nitrogênio (*Curtius*, *Hofmann*, *Lossen*, ver cap. 5.5.12). O resultado do rearranjo é, em qualquer caso, um cátion de maior estabilidade (melhor dizer: de menor instabilidade, do que era antes).

Em radicais carbonos geralmente não se observe rearranjos; devido sua altíssima reatividade eles reagem por outras vias, antes de fazer rearranjo.

**b)** Rearranjos somente ocorrem em cátions, isto é, em espécies com déficit de elétrons.

**9) a) e b)**

<sup>57</sup> É bastante divulgado na literatura didática, denominar algumas reações sigmatrópicas (ver cap. 3.6), também de rearranjos. Nestes casos não se têm cátions, mas quebras de ligações  $\sigma$  e mudanças de ligações  $\pi$  ao mesmo tempo e na mesma molécula.



c) Quando o abandonador é da mesma prioridade do que o nucleófilo (muitas vezes estes dois grupos têm primeira prioridade entre os vizinhos do carbono assimétrico), a  $S_N2$  fornece um produto de configuração invertida.

d)  $S_Ni$ : quando o grupo funcional (nucleófilo ou abandonador) é um ânion bidentado.

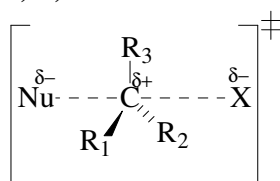
$S_N2$  sob efeito do grupo vizinho: o grupo vizinho fornece apoio anquimérico, isto é, substitui o nucleófilo no lado oposto do abandonador. Isto representa uma ciclização do substrato, também pode chamar de uma  $S_N$  intramolecular. Depois o nucleófilo verdadeiro entra do lado onde o abandonador saiu e expulsa o vizinho que deu apoio. Resumindo: aconteceu uma dupla inversão que tem por resultado uma retenção da configuração absoluta.

10) a) Uma geometria trigonal plana não pode ser realizada porque o esqueleto do substrato é uma gaiola rígida. Assim, a  $S_N1$  é impedida.

Uma  $S_N2$  requer do ataque nucleofílico pelo lado oposto do grupo abandonador. Este acesso é impedido, pela própria gaiola.

b) Caso o grupo em cabeça de ponte seja um grupo metila ele pode ser oxidado usando  $KMnO_4$  ou  $HNO_3$  (ver cap. 9.2.2 e 9.5.2). Resulta um ácido carboxílico que pode ser tratado com  $Ag_2O$  e  $Br_2$ . A irradiação com luz UV e um leve aquecimento leva à degradação, segundo *Hunsdiecker* (p. 99). Sai uma molécula de dióxido de carbono e entra o bromo na posição de cabeça de ponte.

11) a)



b) A situação espacial na proximidade do carbono do ET é muito apertada, porque se organizam 5 grupos em volta do carbono funcional. Quando um dos grupos R é um grupo extraordinariamente volumoso (por exemplo, um grupo *t*-butila ou *i*-propila), significa para o nucleófilo que o caminho ao carbono funcional fica impedido. A  $S_N2$  não ocorre ou ocorre com muitas dificuldades.

c) A etapa lenta da  $S_N1$  é a formação do carbocátion, a partir do carbono tetraédrico. Nesta transformação os vizinhos R ganham mais distância entre si, pois no triângulo plano os ângulos são maiores ( $109^\circ \rightarrow 120^\circ$ ). Grupos R volumosos sustentam esta tendência.

**12) a)** O nucleófilo ânion é complexado por quatro ou mais moléculas de solvente. As ligações estabelecidas neste complexo se chamam ligações de hidrogênio.

**b)** Em solventes polares e apróticos não há ligações de hidrogênio. Portanto, estes solventes não solvatizam os ânions, mas apenas os cátions, de um sal  $M^+Nu^-$ .

**c)** Um nucleófilo sem camada de solvente na sua volta é mais reativo: ele se aproxima ao carbono positivado do substrato com maior facilidade, porque requer menos espaço. Lembre-se que a situação espacial é extremamente difícil no ET da  $S_N2$ . Além disso, os solventes polares apróticos geralmente mostram compatibilidade suficiente, tanto com o substrato R-X quanto com o nucleófilo, que assim podem entrar em contato reativo.

### 13)

Reagentes ativadores do grupo -OH: TsCl, TfCl, MsCl;  $H^+$  (ácidos de *Brønsted*);  $SOCl_2$  e  $PCl_3$  levam ao composto R-Cl (= mais reativo, no sentido da  $S_N$ ).

Reagente ativador do grupo -NH(CH<sub>3</sub>): Quaternização por  $CH_3I$  (observação: do ponto de vista do grupo metila isto é uma  $S_N2$ !)

Reagentes ativadores do grupo -NH<sub>2</sub>:  $NaNO_2 + H^+$ ,  $N_2O_3$ .

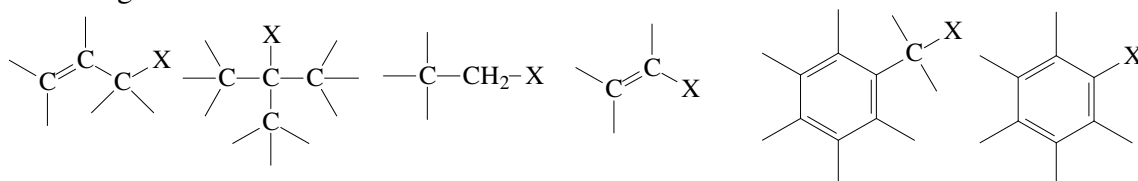
Reagente ativador do grupo -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>:  $H^+$  (ácido de *Brønsted*)

Reagentes ativadores do grupo -F:  $SbF_5$ ,  $SiF_4$

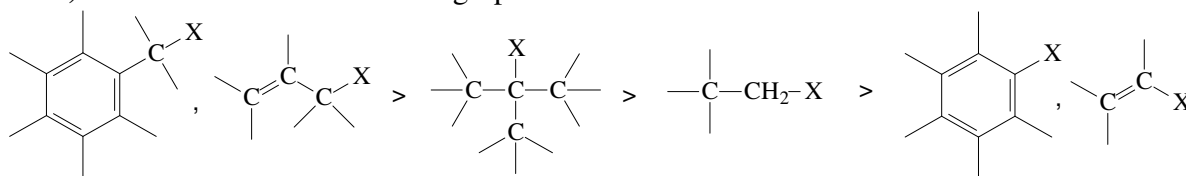
**14) a)** A síntese de *Gabriel* é o melhor método de preparar uma amina primária via  $S_N$ .

**b)** O reagente da síntese de *Gabriel* é a ftalimida ou succinimida que pode ser desprotonada no nitrogênio - basta uma base de força média. Assim, forma-se um N aniônico e nucleofílico, blindado pelos grupos acilas. Depois de ter reagido como nucleófilo a imida pode ser hidrolizada em ambiente ácido.

**15) a)** Observação: os traços nos finais das seguintes fórmulas podem ser ligações para hidrogênios ou carbonos.

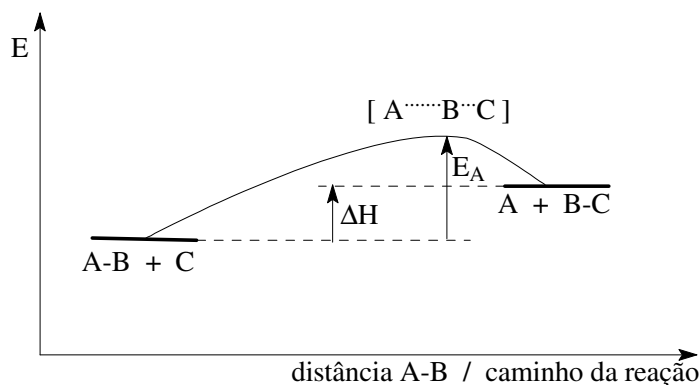


**b)** Reatividades relativas destes grupos frente nucleófilos:



## 1.8.2 Parte 2: Substituição Radicalar

1)

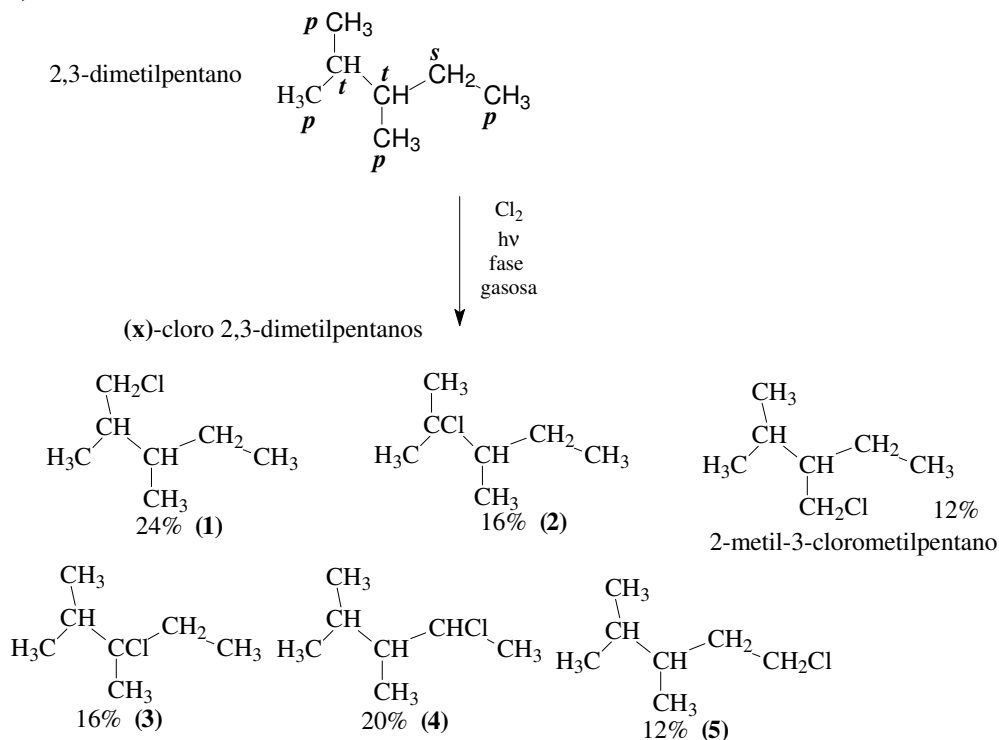


**b)** Estrutura e reatividade do ET têm mais semelhança com os produtos da reação.

**c)** O caráter radicalar no substrato é pronunciado, sua reatividade pode ser estimada pela reatividade do radical  $A\cdot$ . Caso  $A\cdot$  for um radical estável, então sua formação requer menos energia, o que define o caminho da reação e o tipo de produto. Assim, a estabilidade do radical  $A\cdot$  é um argumento pesado ao predizer o tipo de produto.

**d)** Postulado de *Hammond-Polanyi*: mais exotérmica uma etapa, maior a semelhança do complexo ativado com o substrato (= material de partida). Mais endotérmica uma etapa, maior a semelhança do complexo ativado com o produto.

2)



Cloração no Carbono	Número de ligações C-H	Reatividade relativa	Reatividade x ocorrência	Rendimento do isômero em %
C <sub>1</sub> + 2-metil	6	1	6	24
C <sub>2</sub>	1	4	4	16
C <sub>3</sub>	1	4	4	16
C <sub>4</sub>	2	2,5	5	20
C <sub>5</sub>	3	1	3	12
3-metil	3	1	3	12

$$\Sigma = 25$$

c) Porque as ligações C-C se encontram no interior da molécula. A reatividade do radical (sustentador) é tão alta que ataca os primeiros átomos do substrato que encontra, ou seja, os átomos da periferia. E isto são exclusivamente os hidrogênios.

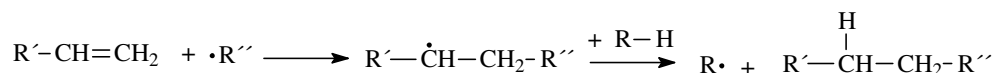
**3) Cracking:** processo petroquímico onde a fração alifática é submetida a condições pirolíticas, com o objetivo de diminuir o tamanho médio dos hidrocarbonetos. Para atingir saturação nos produtos, adiciona-se hidrogênio gás.

**Reforming:** processo petroquímico onde a fração alifática é submetida a condições pirolíticas, com o objetivo de aumentar o tamanho médio dos hidrocarbonetos.

Ocorre em duas etapas:

**a)** desidrogenação de uma parte dos alcanos, fornecendo alquenos.

**b)** Adição do alceno no alceno, no sentido reverso da reação indicada na p. 72. Este processo então é muito semelhante à polimerização vinílica (p. 73), que costuma ocorrer por via radicalar e sob alta pressão (produto do qual é o "PE-LD" = polietileno de baixa densidade).



Deve-se ressaltar que os novos sistemas catalíticos usados neste processo funcionam com organilas de alumínio, então têm semelhança com o catalisador de *Ziegler*. O mecanismo desta reação de "Aufbau", porém, não é radicalar (compare p. 162).

**4) a)** Reatividade:  $Cl\cdot > \cdot SO_2Cl > (CH_3)_3C\cdot$

**b)** Seletividade:  $(CH_3)_3C\cdot > \cdot SO_2Cl > Cl\cdot$

Note-se que a reatividade de um reagente é sempre inverso da sua seletividade.

**5) a)**  $E_A$  (iniciação) é alta,  $E_A$  (propagação) é baixa e  $E_A$  (término) é quase nula.

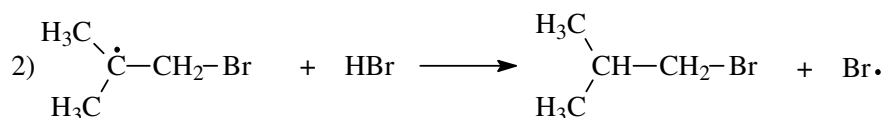
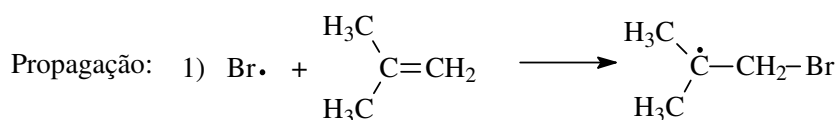
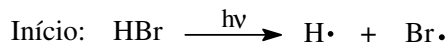
**b)** Somente quando as etapas da propagação podem concorrer com as etapas do término. Isto é o caso quando:

- alto padrão de limpeza e pureza dos reagentes (ausência de substâncias estranhas que podem catalisar reações com o iniciador, Ini-Ini).
- as concentrações dos reagentes são suficientemente altas
- a concentração dos radicais no sistema é bastante baixa, durante toda a síntese.



- muitas reações radiculares são executadas a temperaturas elevadas. Assim, todas as ligações C-H exercem vibrações mais fortes - o que facilita a reação com o radical sustentador (= 1ª etapa da propagação, por sua vez a etapa mais difícil).

## 6) a)



A reatividade do radical  $\text{H}\cdot$  é alta demais, então não tem valor como radical sustentador. Único radical sustentador é então  $\text{Br}\cdot$ . Único produto desta adição é o 1-bromoisobutano, devido a maior estabilidade do radical terciário que se formou na primeira etapa da propagação. A adição radicalar de HBr em alquenos ocorre no sentido "anti-Markovnikow".

**b)** A síntese deveria ser viável, pois na primeira etapa da propagação se tem a formação de uma ligação C-Br ( $\Delta H = -272 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), a custo da dupla-ligação C=C ( $\Delta H = 615 - 345 = 270 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). Sendo assim, essa etapa é quase atérmica ou ligeiramente exotérmica.

Já a segunda etapa da propagação consta da criação da ligação  $\text{C}_{\text{terc.}}-\text{H}$  ( $\Delta H = -380 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), a custo e uma ligação H-Br ( $\Delta H = 368 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), então é fracamente exotérmica ( $\Delta H = -12 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ).

Portanto, as etapas da propagação conseguem concorrer com as do término - que é a condição para um alto número de ciclos reacionais.

**c)** A concentração do HBr deveria ser mais alta possível. Como o substrato tem volatilidade alta, então se oferece uma reação na fase gasosa. Um iniciador poderia ser luz UV ou traços de um peróxido; temperaturas elevadas são favoráveis.

**7) a)** ver p. 51.

**b)** Todos os iniciadores radiculares têm em comum uma ligação fraca de baixa polaridade. Assim ocorre, com certa facilidade, a quebra homolítica, fornecendo dois radicais.

**8)** Em uma reação radicalar em cadeia transmite-se a reatividade radicalar a uma outra molécula de reagente, na última etapa da propagação. Esta outra molécula tem o papel de radical sustentador da cadeia cinética. A transferência do radical, de um par substrato/reagente para o próximo, justifica a expressão "intermolecular"; geralmente é exotérmica e requer pouca energia de ativação, desta forma ocorre rapidamente.

Em uma reação radicalar em etapas, por outro lado, a reatividade radicalar se extingue em certa etapa que agora não pode mais ser chamada de "propagação". O motivo é, na maioria dos casos, uma reação intramolecular, isto é, uma recombinação de dois radicais ou um desproporcionamento dentro da mesma molécula do substrato. Como cada etapa reacional requer um novo radical, então a alta energia necessária para sua geração, seja por radiação

UV ou por quebra homolítica de um iniciador, tem que ser empregada em quantidades estequiométricas.

9) A geometria mais comum em carbonos radicalares é trigonal plano, onde os três átomos vizinhos do carbono têm máxima distância, então são nos cantos de um triângulo equilátero, com o carbono no centro. O elétron desemparelhado se encontra num orbital que pode ser descrito por dois lobos iguais, perpendicular ao plano do triângulo. Este orbital, quando em átomos isolados é chamado de orbital  $p$ , quando em moléculas é chamado de orbital  $\pi$ . O radical, portanto, é denominado de radical  $\pi$ .

Bem mais energético, então mais reativo e menos estável do que um radical  $\pi$  é um radical  $\sigma$  onde o elétron desemparelhado fica num orbital híbrido - geralmente num orbital  $sp^3$ . Como este é menor do que o orbital  $\pi$ , então o elétron fica preso num espaço menor. É localizado na proximidade do núcleo do carbono radical o que é energeticamente desfavorável. Radicais  $\sigma$  se têm frequentemente como intermediários de reações na cabeça de ponte (ver p. 99) e em anéis aromáticos.

$$10) E_{\Delta, mol} = N_A \cdot k \cdot T = R \cdot T \quad ; \quad E_{foto} / kJ \cdot mol^{-1} = N_A \cdot h \cdot \nu = \frac{N_A \cdot h \cdot c}{\lambda} = \frac{119,7 \cdot 10^3}{\lambda / nm}$$

a) Calor de 200 °C: 3,93 kJ mol<sup>-1</sup>; UV tipo B ( $\lambda = 312$  nm): 383 kJ mol<sup>-1</sup>; Luz vermelha ( $\lambda = 750$  nm): 160 kJ mol<sup>-1</sup>; Potencial de 4,9 eV = (4,9 · 96,5) = 473 kJ mol<sup>-1</sup>.

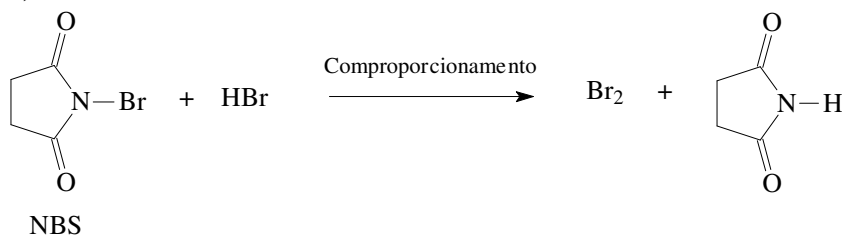
b)  $\frac{119700}{170} = 704$ . A luz deve ter um comprimento de onda de  $\lambda = 704$  nm (= luz vermelha) ou menos.

c) Segundo *Einstein* a energia da radiação eletromagnética não depende da amplitude das ondas (= intensidade), mas unicamente do comprimento da onda,  $\lambda$  (ou seja, da frequência  $\nu = \frac{c}{\lambda}$ ). Ele manifestou esta evidência na sua famosa "Lei de frequência-limite" e explicou assim o experimento de *Lenard* (1902) que irradiou um cátodo em forma de chapa metálica no alto vácuo, com luz de diferentes cores e intensidades. Achou que o contra-potencial necessário para cessar o fluxo dos elétrons somente depende da cor, mas não da intensidade da luz irradiante.

11)

a) N-bromossuccinimida.

b)



c) Com o NBS se consegue manter uma concentração constante e baixa, de  $\text{Br}_2$  na mistura reacional. Isto favorece o ataque do bromo-radical em posição alílica de substratos insaturados e não a adição na dupla-ligação  $\text{C}=\text{C}$ . Para o substrato 1-buteno isto significará que o produto principal será o 3-bromo-1-buteno. Devido à mesomeria do radical alílico, porém, deve-se contar também com o 1-bromo-3-buteno.

12)

Reação	Reagentes	Condições reacionais	Produtos
Cloração com cloreto de sulfurila:	$\text{Cl}_2$ , pouco $\text{SO}_2$ ,	reação na fase gasosa, temp. alta.	Monocloroalcanos
Sulfocloração ( <i>Reid</i> )	$\text{Cl}_2$ , excesso de $\text{SO}_2$	dissolvido em $\text{SO}_2$ líquido, temp. baixa e pressão alta	Cloreto de sulfona de alquila (= cloreto de alquil-sulfonila).
Sulfoxidação ( <i>Hoechst</i> )	$\text{SO}_2$ , $\text{O}_2$ , iniciador ou $h\nu$	Pressão e temperatura alta.	Sulfona de alquila.

13)

a) Auto-oxidação é uma reação com oxigênio (puro ou na sua mistura natural do ar), à temperatura ambiente.

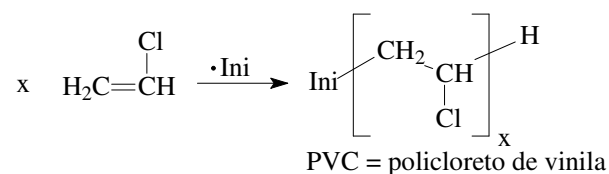
b) Planejado: processo "cumeno" para produzir fenol e acetona; endurecimento de vernizes; fogão de cozinha.

Indesejado: envelhecimento da borracha; rancificação da manteiga; envelhecimento e danificação da nossa pele.

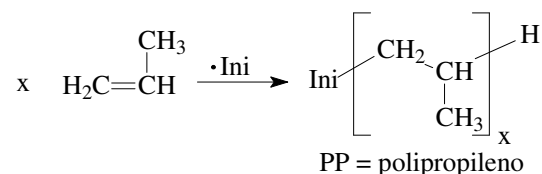
c) Um antioxidante inibe a produção de radicais iniciadores. Pode ser por formar um radical muito estável, por emparelhamento do elétron radicalar ou por dissipação (= transformação de alta energia cinética em calor).

Exemplos: vitamina A; HALS, quinonas e fenóis.

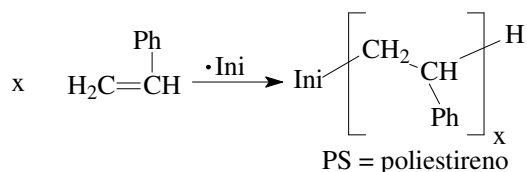
14) a)



b)



c)

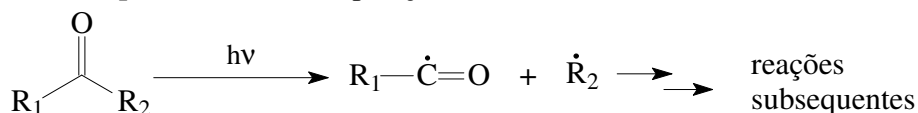
**15)**

**a)** Substrato: ácido carboxílico onde o grupo -COOH fica em uma posição de acesso difícil. Reagentes: sal de prata e bromo elementar; ausência de umidade.

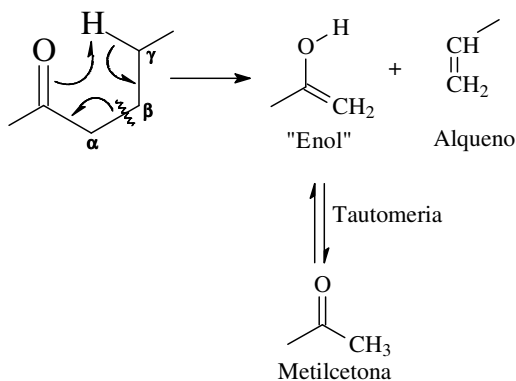
**b)** Através da eliminação de gás carbônico o substrato perde o carbono do grupo carboxílico. Em sua vez entra o bromo. Este é o melhor método para introduzir um heteroátomo em posição de cabeça de ponte (ver p. 19).

**16)**

**Norrish tipo I** = Quebra em posição  $\alpha$ .

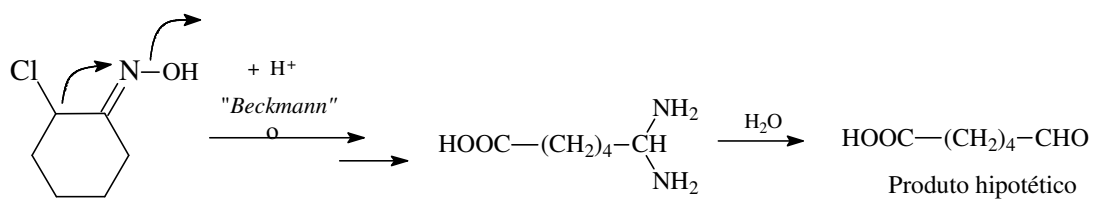
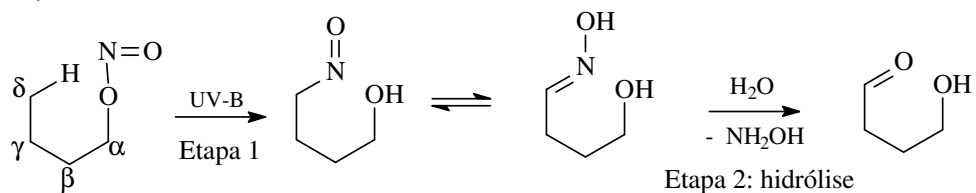
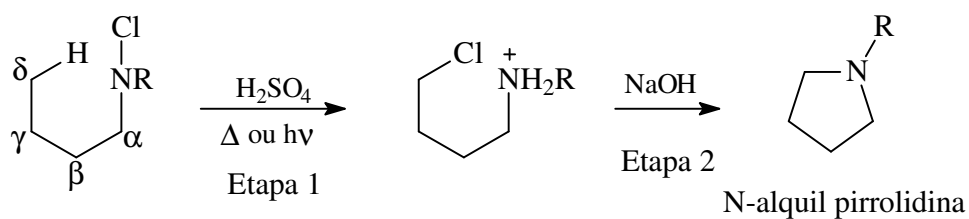


**Norrish tipo II** = migração de um hidrogênio, da posição  $\gamma$  para o oxigênio do grupo carbonila.



Além destas, o grupo carbonila fotoliticamente ativado pode entrar em reação eletrocíclica [2+2] com olefinas formando um composto cíclico de oxetano (ciclização de *Paterno-Büchi*).

**17)** O estereoisômero *exo* da  $\alpha$ -clorooxima do ciclohexano, após sofrer o rearranjo de *Beckmann*, levaria a um produto totalmente diferente da lisina:

**18) Síntese de Barton:****Síntese de Hofmann-Löffler-Freytag:**

## 2 A química dos alquenos e alquinos; adição e eliminação.

Neste capítulo trataremos de duas subfunções orgânicas caracterizadas pela presença de ligações químicas duplas e triplas, denominadas respectivamente Alquenos e Alquinos. **Alquenos**, também chamados de alcenos ou **olefinas**, têm a unidade estrutural  $C=C$ , enquanto os **alquinos** se destacam por ter uma tripla ligação,  $C\equiv C$ <sup>58</sup>.

Estas duas classes de hidrocarbonetos podem ser resumidas como compostos **insaturados**, uma expressão originada da sua reatividade frente pequenas moléculas, geralmente eletrofílicas tais como halogênios ( $X_2$ ) ou os ácidos halogenídricos ( $HX$ ), mas também hidrogênio ( $H_2$ ) na presença de um catalisador, ver caps. 8.3 e 8.4. Veja que no caso dos alcanos, sujeitos do cap. 1, não ocorre a absorção dessas pequenas moléculas, daí a expressão "saturados". Essas moléculas podem ser absorvidos pelo substrato insaturado, sem o mesmo ter a necessidade de abandonar um grupo funcional. Sendo assim, a reatividade mais típica dos compostos insaturados é chamada de **adição**, em vez de "substituição", que foi apresentada no cap. 1 como reação típica de compostos saturados. Muitas reações de adição são reversíveis; a reação reversa é denominada por **eliminação  $\beta$** . A letra  $\beta$  indica que são retirados dois átomos ou grupos funcionais que são ligados a carbonos vizinhos. Ao contrário desta, a eliminação de dois átomos do mesmo carbono não leva ao composto insaturado, mas a uma espécie altamente reativa conhecida como carbeno (essa eliminação  $\alpha$  será apresentada nos caps. 2.3 e 3.5.1).

Antes de entrar na discussão dos mecanismos de eliminação e adição serão apresentadas as particularidades estruturais dos compostos insaturados envolvidos nestas reações. Depois serão tratadas as eliminações que levam aos alquenos e alquinos. No final deste capítulo serão discutidas as reações dos compostos insaturados, dentro das quais as adições certamente representam as mais importantes.

### 2.1 Situação eletrônica da dupla ligação $C=C$

A substância-mãe dos alquenos é o eteno, comumente chamado de etileno. Os dois átomos de carbono e os quatro átomos de hidrogênio estão no mesmo plano, os ângulos entre os núcleos são de  $120^\circ$  - uma característica da hibridação  $sp^2$  dos carbonos. Perpendicularmente ao plano dos núcleos se encontram os lobos dos orbitais atômicos  $p$  dos carbonos que não fazem parte da hibridação. Os lobos do mesmo sinal se superpõem lateralmente e formam o orbital molecular ligante, chamado de **orbital  $\pi$** .

---

<sup>58</sup> A unidade  $-H_2C-C=CH-$  é conhecida como grupo "alila";  $-H_2C-C\equiv CH$  é conhecida como grupo "propargila".

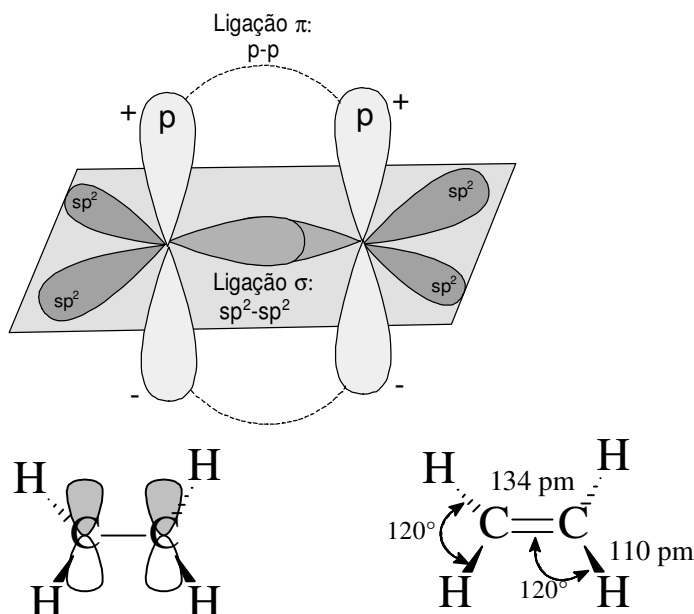
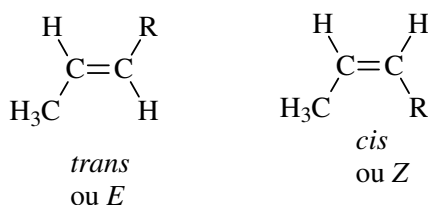


Figura 11. Diferentes representações da situação ligante, de ângulos e distâncias interatômicas, no etileno.

A conformação apresentada, com todos os átomos no mesmo plano, é energeticamente favorável porque assim a interação entre os orbitais atômicos  $p$  fica máxima, então a ligação fica mais estável. Em termos de orbitais moleculares pode-se afirmar que na conformação co-plana o orbital  $\pi$  ligante fica mais populado.

A temperatura ambiente uma rotação em volta da dupla ligação é impedida. Segundo a teoria de combinação linear de orbitais atômicos para orbitais moleculares (**LCAO-MO** = **L**inear **C**ombination of **A**tomical **O**rbital to **M**olecular **O**rbital) uma rotação somente é possível ao quebrar a ligação  $\pi$  - o que necessitará de  $280 \text{ kJ mol}^{-1}$ , no caso do etileno. Sendo essa energia acima da energia térmica comumente aplicada a reações em solução<sup>59</sup>, a barreira rotacional é alta o suficiente para produzir dois isômeros estáveis, até  $200^\circ\text{C}$ . É claro que no próprio etileno,  $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ , não há isômeros distinguíveis, mas no 2-butenos, por exemplo, esperamos os dois isômeros *cis* e *trans*, onde os dois grupos metilas mostram para o mesmo lado ou para lados opostos, respectivamente.



Vamos comparar os alquenos com os alcanos onde há somente ligações C-C simples. Nestes a barreira rotacional não ultrapassa  $25 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Para estabilizar os confôrmeros dos

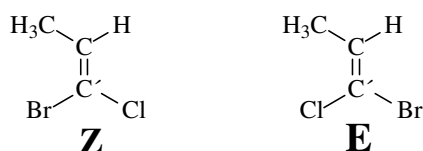
<sup>59</sup> Pode-se afirmar, como regra geral, que processos com barreiras de ativação de mais de  $100 \text{ kJ mol}^{-1}$  não ocorrem com velocidades satisfatórias, ao aplicar temperaturas até  $100^\circ\text{C}$ .

alcanos (conhecidos como *cis*, *trans* e *gauche*), devemos resfriá-los a temperaturas abaixo de  $-180\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Portanto, os conformeros não têm a mesma relevância para as propriedades físico-químicas do alcano do que os isômeros geométricos *cis* e *trans* para o alqueno.

O isômero termodinamicamente mais estável é geralmente o *trans*, devido ao menor impedimento estérico entre os grupos R. Também é este o isômero com ponto de fusão mais alto e ponto de ebulição mais baixo.

Em muitas situações a denominação *cis-trans* é ambígua e insuficiente para descrever a geometria dos alquenos. Nestes casos é indicado usar a nomenclatura **Z/E** que vem do alemão: **Z**usammen = junto ; **E**ntgegen = oposto. Primeiramente os quatro grupos ligados ao grupo  $\text{C}=\text{C}'$  são classificados segundo as regras de *Cahn-Ingold-Prelog*<sup>60</sup> baseadas nas massas atômicas. Depois de classificar os grupos em  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}'_1$  e  $\text{R}'_2$ , procura-se a posição do substituinte prioritário em cada carbono da dupla ligação: se eles estiverem do mesmo lado, então é **Z**; se estiverem de lados opostos, então é **E**.

#### Exemplo:



Conforme as prioridades entre os grupos funcionais:

no C:  $\text{CH}_3 > \text{H}$

no C':  $\text{Br} > \text{Cl}$ .

### 2.1.1 Dienos e polienos

Dienos e polienos são compostos que apresentam respectivamente, duas ou mais ligações duplas. Do ponto de vista estrutural existem 3 tipos de polienos: isolados, conjugados e cumulados.

1. Duplas-ligações são consideradas **isoladas** quando se encontram duas ou mais ligações C-C simples entre elas. Os polienos contendo duplas-ligações isoladas têm reatividades semelhantes às das olefinas simples.

2. Duplas-ligações são consideradas **conjugadas** quando alteram com ligações simples, do tipo  $-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-\dots$

Como cada carbono nestes polienos conjugados contribui com um elétron  $\pi$ , então pode-se afirmar um fácil deslocamento dos elétrons  $\pi$  ao longo de toda a área coberta pelos carbonos  $sp^2$ . Sempre traz vantagens energéticas quando os elétrons podem ocupar um espaço maior, pois a repulsão intereletrônica é menor. Sob este aspecto se espera dos polienos conjugados maior estabilidade. Surpreendentemente, sua reatividade não é inferior à das olefinas simples - nem a sua variedade reacional, como pode ser verificado nas reações típicas mencionadas abaixo. Explica-se esta discrepância com a alta

<sup>60</sup> para uma descrição mais detalhada recorra, por exemplo, L.C.Barbosa, Química Orgânica, Editora da UFV, 2003, Cap. 6



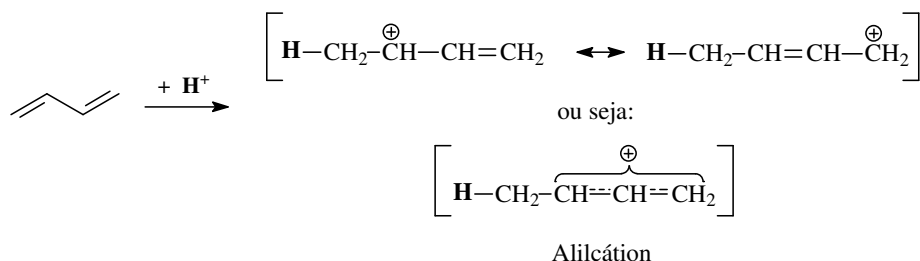
polarizabilidade do sistema  $\pi$  e com o longo alcance de qualquer efeito de polarização (ver Figura 28, p. 305). A partir da medição calorimétrica das hidrações (= adição de  $H_2$ , catalisada por Pd) de 1,4-pentadieno e 1,3-butadieno achou-se uma diferença de  $17 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , que foi atribuída à estabilização devido a conjugação no butadieno. A posição energética do orbital HOMO do 1,3-butadieno fica de  $17 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  abaixo do HOMO do 1,4-pentadieno.



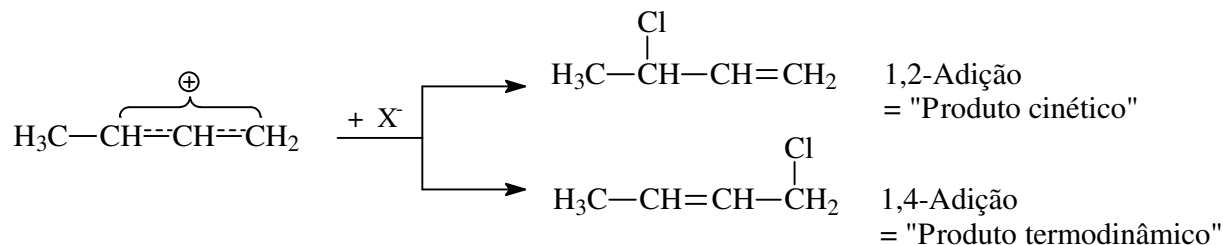
#### Reações típicas dos polienos conjugados:

- ciclizações, rearranjos sigmatrópicos, cicloadições (ver capítulo 3)
- adições iônicas ou radicalares em posições 1 e 4.
- adições iônicas ou radicalares em posições 1, 2, 3 e 4.

Apesar do 1,3-dieno ser ligeiramente estabilizado, as adições nele ocorrem com maior facilidade do que em olefinas simples. Isto vale tanto para adições eletrofílicas<sup>61</sup> quanto para as radicalares. A explicação é estabilidade extra do complexo intermediário. Como regra geral vale: mais estável o intermediário, menor a barreira de ativação, então mais rápida a reação. Na adição de um eletrófilo - a protonação sendo o melhor exemplo - formam-se carbocátions alílicos estabilizados, como se vê nas fórmulas mesoméricas abaixo e como já foi apresentado na p. 47:



A mesomeria alílica faz com que na segunda etapa um nucleófilo  $X^-$  possa entrar em duas posições alternativas neste carbocátion:



O produto de adição onde H-X entra nas posições 1 e 4 é geralmente o produto termodinamicamente mais estável. O aduto em posições 1 e 2, por outro lado, se forma

<sup>61</sup> Eletrófilo = espécie com déficit de elétrons, à procura de uma ligação covalente de alta densidade eletrônica ou pares de elétrons localizadas. Podem ser atacados MO's do tipo  $n$  ou  $\pi$ , mas não os elétrons em ligações  $\sigma$ .

através do complexo ativado menos energético. Isto significa que a reação percorre uma morro de ativação menos alta e, portanto, mais rapidamente – especialmente quando o nucleófilo estiver presente em alta concentração.

Não é raro na química orgânica que a termodinâmica prediz um produto, enquanto a cinética favorece outro produto. A situação está representada por dois caminhos alternativos, no seguinte gráfico.

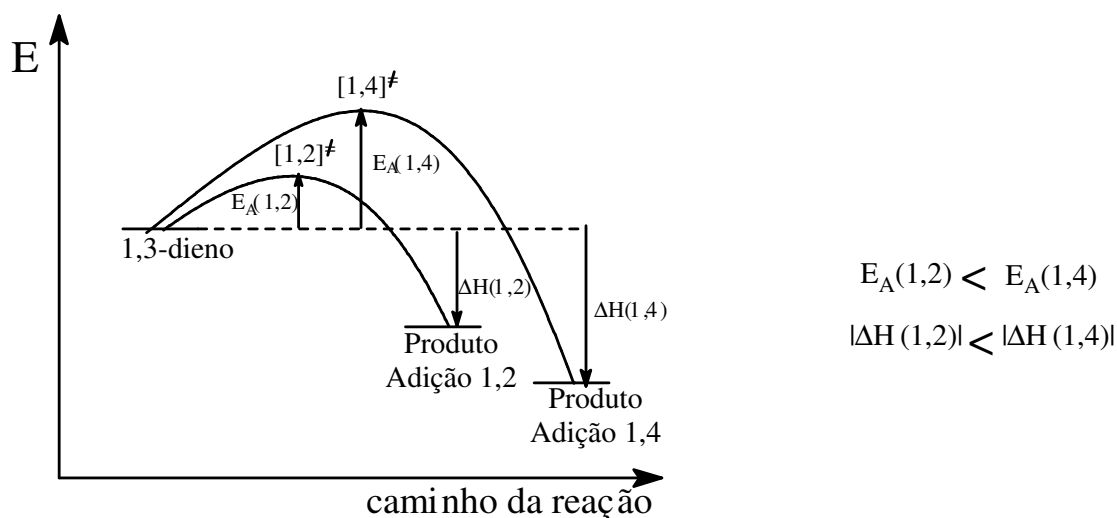


Figura 12. Caminho reacional dos dois concorrentes, adição 1,4 (controle termodinâmica) e adição 1,2 (controle cinético).

Qual dos possíveis produtos prevalecerá, depende principalmente da temperatura reacional. Uma temperatura baixa promove o aduto 1,2. A maior porcentagem de reagentes passa pelo complexo ativado  $[1,2]^\ddagger$  em vez do  $[1,4]^\ddagger$  – um resultado da distribuição exponencial de *Boltzmann*:

$$\frac{N(1,2)}{N(1,4)} = e^{\frac{E(1,4) - E(1,2)}{kT}};$$

com  $N(1,2)$  = número de moléculas que tenham energia suficiente para alcançar  $[1,2]^\ddagger$  e  
 $N(1,4)$  = número de moléculas que tenham energia suficiente para alcançar  $[1,4]^\ddagger$ .

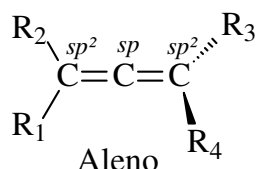
Como o expoente é positivo, então  $N(1,2) > N(1,4)$ . Isto é, em um certo intervalo de tempo passam mais moléculas pelo complexo ativado 1,2 do que 1,4.

Já o produto de adição 1,4 tem maior estabilidade termodinâmica do que o produto 1,2. A temperaturas altas, isto é, quando ambos os complexos ativados podem ser percorridos em ambos os sentidos e com velocidades satisfatórias, a estabilidade do produto tona-se o fato mais importante. Em casos de reações reversíveis se obtém, portanto, o produto 1,4 em maior proporção.

Assim, os adutos 1,2 e 1,4 podem ser denominados produtos de controle cinético <sup>62</sup> e controle termodinâmico, respectivamente.

### 3. Polienos com duplas-ligações **acumuladas** (= “**alenos**”) <sup>63</sup>:

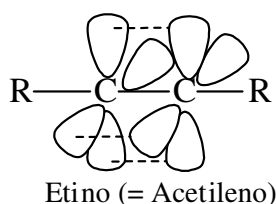
Eles têm uma densidade eletrônica muito alta, em volta do carbono central. Sendo assim, são bem mais reativos do que as olefinas simples. Alenos são extremamente raros na natureza.



O carbono central utiliza orbitais de hibridação  $sp$  para efetuar as ligações  $\sigma$  (em direção  $z$ ) com os carbonos vizinhos, enquanto as duplas-ligações são feitas pelos orbitais  $p_x$  e  $p_y$ . Os três carbonos envolvidos são perfeitamente alinhados em direção  $z$ . Além disso, a fixação espacial dos dois carbonos laterais e a alta barreira de rotação que já se conhece dos alquenos simples, fixa também as posições relativas dos quatro grupos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$ . Com isso, a molécula ganha um centro assimétrico, sem ter um "carbono assimétrico". Realmente, existem alenos opticamente ativos.

## 2.1.2 Alquinos

A situação eletrônica e geométrica de alquinos é dada na seguinte figura. Os quatro lobos laterais em cada carbono representam os dois orbitais  $p_x$  e  $p_y$  que não sofreram hibridação. Eles são responsáveis pelo estabelecimento da tripla-ligação. As duas linhas horizontais, a partir de cada carbono, são as ligações  $\sigma$ , formadas a partir de orbitais híbridos  $sp$ . Com isso, a situação eletrônica é bem parecida à do carbono central em alenos, discutidos acima.



Ângulo  $R-C-C = 180^\circ$ ; distância  $C\equiv C \approx 120$  pm.

Pode-se observar uma distância interatômica entre os carbonos cada vez menor na sequência etano - eteno – etino. Ao mesmo tempo, a polarização entre carbono e hidrogênio aumenta. Na verdade, na sequência  $sp^3 \rightarrow sp^2 \rightarrow sp$ , o carbono fica polarizado cada vez

<sup>62</sup> Na literatura em Inglês referido como "Principle of Least Motion" ou "Reaction Control".

<sup>63</sup> S.R.Landor (editor), The Chemistry of Allenes, Academic Press New York 1982

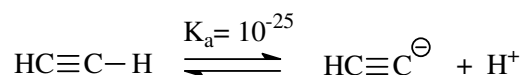
mais negativamente. A explicação fornece a composição diferente dos orbitais híbridos usados para estabelecer as ligações C-H, conforme discutido a seguir:

Tabela 9. Comparação entre etano, eteno e etino.

Substância mãe	distância C-C (pm)	distância C-H (pm)	hibridação dos carbonos	caráter s do orbital híbrido	tamanhos dos orbitais híbridos	eletronegatividades dos carbonos	acidez C-H (pK <sub>a</sub> )
etano	154	110,2	sp <sup>3</sup>	25%	↓ diminuindo ↓	↓ aumentando ↓	> 45
eteno	133	108,6	sp <sup>2</sup>	33%			37-40
etino	120	105,9	sp	50%			25

O orbital *s* é pequeno e esférico e o orbital *p* é mais extenso e direcionado. Essas características se transmitem para os orbitais híbridos. Consequentemente, os elétrons que se encontram num orbital *sp* são mais atraídos pelo núcleo do carbono do que elétrons no orbital *sp*<sup>2</sup> e *sp*<sup>3</sup>. Em outras palavras: o carbono híbrido *sp* é mais eletronegativo do que o carbono *sp*<sup>2</sup> ou *sp*<sup>3</sup>.

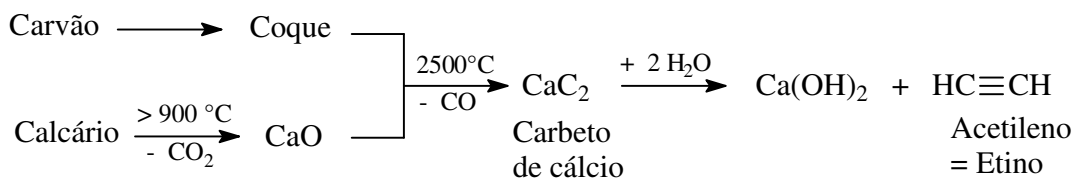
Assim, a polarização da ligação C-H no caso do acetileno é alta o suficiente para ser facilmente quebrada, de maneira heterolítica. Isto faz com que a acidez deste composto fique elevada:



Bases fortes, tais como amideto de sódio ou butilítio, conseguem desprotonar o acetileno quantitativamente. Os sais simples do acetileno, M<sup>+</sup>C<sub>2</sub>H<sup>-</sup>, são chamados de acetilídeos, os sais duplos, M<sup>2+</sup>C<sub>2</sub><sup>2-</sup>, de carbetos. Para os alcanos e alquenos, por outro lado, não existem relatos de reações do tipo ácido-base para desprotonar quantidades notáveis, em condições normais de temperatura e pressão.

Em toda concordância com o discutido os sais do acetileno são bases de força intermediária. São menos básicas do que butilítio e amideto de sódio, mas são mais básicas do que alcóxidos ou o ânion hidróxido (ver anexo 2 deste livro). Assim, os acetilídeos e carbetos se decompõem ao entrar em contato com álcool ou água, liberando acetileno e o alcóxido/hidróxido.

O próximo esquema mostra esta reação, junto à síntese industrial do carbeto:



A última reação deste esquema, aliás, foi usada como fonte de combustível para aquecer as moradias alemãs, nos invernos rigorosos da primeira guerra mundial (1914 - 1918). O acetileno produzido por este método sempre foi acompanhado por impurezas de enxofre e monofosfano (PH<sub>3</sub>), que geram um odor desagradável que tem alguma semelhança com

alho. Até hoje essa reação representa o método de laboratório mais comum de produzir pequenas quantidades de acetileno.

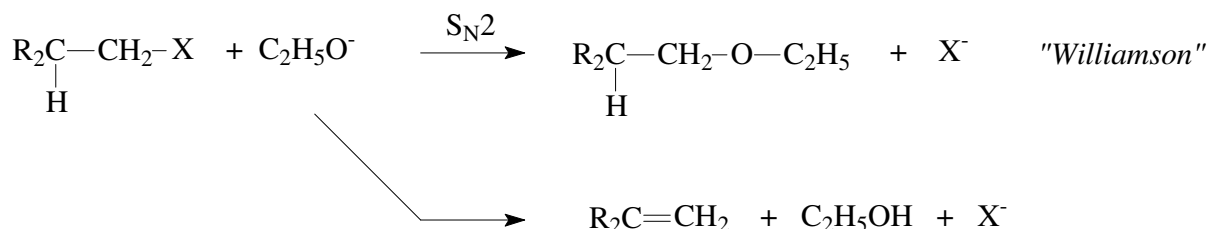
O acetileno em si é um gás de cheiro agradável aromático que tem efeito narcótico. Ao contrário do etano e etileno ele se dissolve em água em quantidades apreciáveis (quase 100 cm<sup>3</sup> por litro de água a 18°C), melhor ainda em solventes polares apróticos (ver p. 25), tal como DMF (dimetilformamida), NMP (N-metilpirrolidona) ou acetona. Acetileno é uma substância reativa que pode - especialmente sob pressões elevadas - detonar.

Além das adições apresentadas neste capítulo (item 2.5), existe uma grande variedade de reações do acetileno das quais as mais importantes foram investigadas e sistematizadas por *Reppe* nos anos 30 e 40 do século passado (ver p. 178). Desde então se conhecem várias reações de alta pressão que podem ser conduzidas, sem perigo de explosões e até em escala industrial. As reações mais modernas que ocorrem via compostos de organo-fósforo e organo-silício serão discutidas no capítulo 10.3.14.

## 2.2 Síntese de alquenos por eliminação β

### 2.2.1 Reagentes que promovem a eliminação β

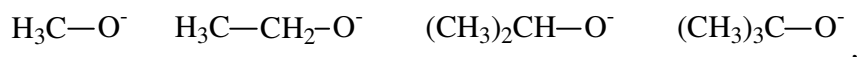
Em nossa discussão da substituição nucleofílica a eliminação foi apresentada como concorrente inevitável (ver p. 11). Um exemplo prático deve ilustrar a concorrência entre substituição e eliminação. A síntese clássica de éteres, segundo *Williamson* (1850), funciona com um haleto e um alcóxido e segue o mecanismo S<sub>N</sub>2. Mas nem sempre se obtém um éter com bom rendimento, devido a reação paralela descrita abaixo (X = um halogênio):



Portanto, deveríamos analisar cuidadosamente os critérios de qualidade de certo reagente - seja nucleófilo ou "catalisador" da eliminação β.

Na página 36 foi discutida uma contribuição positiva da basicidade à nucleofilia daquele átomo que faz a ligação com o carbono do substrato. Em casos de nucleófilos mais complexos essa afirmação já não vale mais, como seria visto a seguir. Uma **base forte** pode ser um nucleófilo ruim porque promove fortemente a abstração do próton em posição β, prejudicando assim o rendimento do produto da substituição nucleofílica.

Na sequência dos alcóxidos homólogos,

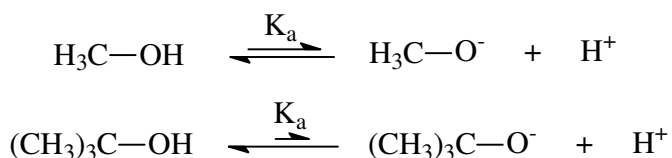


o efeito doador de elétrons (+I) pelos grupos metilas faz com que a basicidade do oxigênio aumente, do  $\text{MeO}^-$  até o  $t\text{-BuO}^-$ . O oxigênio do  $t$ -butóxido deve ser, pelo dito na página 36, o nucleófilo mais forte. Porém, o contrário é observado: nesta sequência a qualidade como nucleófilo cai drasticamente. O impedimento espacial do alcóxido é responsável pela crescente dificuldade em aproximar-se ao carbono  $\delta^+\text{C}$ .

Agora vamos analisar estes reagentes sob ponto de vista da eliminação  $\beta$ . O único critério para a ocorrência da eliminação é a qualidade do reagente como doador de um par de elétrons ante o próton que se encontra em posição  $\beta$  ao grupo funcional do substrato,  $\text{RR}'\text{CH-CHX-R}''$  ( $\text{R} = \text{H}$  ou  $\text{C}$ ;  $\text{X}$  = grupo funcional retirador de elétrons). Isto é exatamente a definição de uma base, segundo *Brønsted*, enquanto o substrato  $\text{RR}'\text{CH-CHX-R}''$  é o ácido. Então a qualidade como reagente da eliminação  $\beta$  aumenta na sequência dada acima.

Em nosso exemplo acima reconhecemos o etóxido sendo uma base forte ( $\text{pK}_a$  do etanol = 18), portanto consegue retirar o próton em posição  $\beta$  ao grupo  $\text{X}$ . Mais básico ainda é o  $t$ -butóxido ( $\text{pK}_a$  do  $t$ -butanol = 22); ao mesmo tempo seu alto volume dificulta a entrada como nucleófilo. Neste caso a eliminação seria o único caminho.

Do ponto de vista preparativo, temos que lidar com a crescente dificuldade de desprotonar o álcool correspondente, para obtermos o reagente alcóxido. Alta basicidade de  $\text{RO}^-$  corresponde a um alto valor de  $\text{pK}_a$  do álcool:



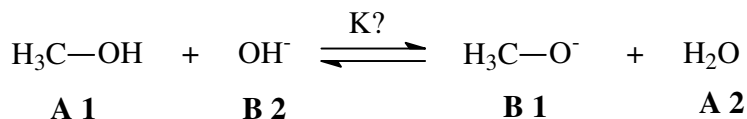
$$K_a(\text{metanol}) > K_a(t\text{-butanol})$$

ou seja:  $K_b(\text{metóxido}) < K_b(t\text{-butóxido})$ .

Em números:

Ácido	$\text{pK}_a$ (a 25 °C)	Base conjugada
$\text{H}_2\text{O}$ (referência)	$\approx 15$	$\text{OH}^-$
$\text{H}_3\text{C}-\text{OH}$	16	$\text{H}_3\text{C}-\text{O}^-$
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{OH}$	18	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}^-$
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{OH}$	20	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{O}^-$
$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{OH}$	22	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}^-$

Para produzir o alcóxido com bom rendimento deve-se tratar o seu álcool com uma base bastante forte. No entanto, é difícil achar tal base – suficientemente forte e barata, já que a base mais forte que existe em ambiente aquoso é o próprio hidróxido,  $\text{OH}^-$  (o  $\text{pK}_a$  da água é  $\sim 15$ ). Então pode-se formular a desprotonação (no exemplo do metanol):

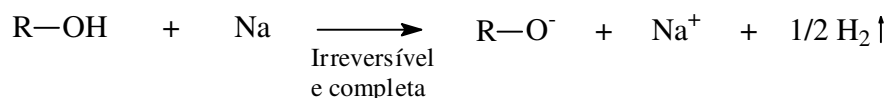


Com os valores da tabela é possível calcular o valor da constante termodinâmica deste equilíbrio:

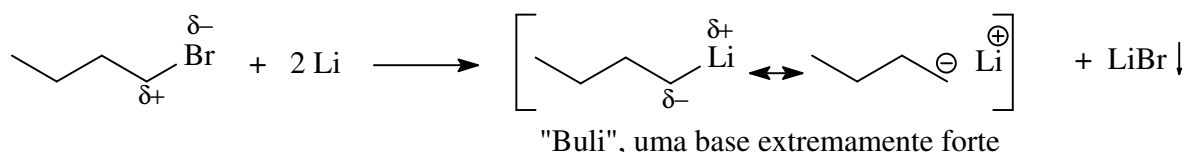
$$K = K_a(2) \cdot K_a(1)^{-1}, \text{ ou seja } pK = pK_a(2) - pK_a(1) = 15 - 16 = -1.$$

Para este exemplo resulta então um valor K de 0,1 - que corresponde a um rendimento de metóxido de apenas 10% (assumindo concentrações unitárias). E os demais alcoóis serão desprotonados com rendimentos ainda inferiores - insuficiente mesmo sendo tratados por uma NaOH de alta concentração.

A solução preparativa provém de uma oxidorredução: aproveita-se da força redutiva dos metais alcalinos <sup>64</sup> que conseguem reduzir quantitativamente o solvente prótico fornecendo hidrogênio elementar. Assim, pode ser produzido o alcóxido quantitativamente, a partir de qualquer álcool <sup>65</sup>:



Até as bases mais fortes usadas na síntese orgânica podem ser produzidas via oxidorredução por metais eletropositivos. Em qualquer caso o metal está sendo oxidado e o substrato orgânico reduzido. Caso o substrato já tenha hidrogênios "ácidos" (como foi constatado acima para os alcoóis, mas também é o caso em aminas primárias e secundárias), estes mesmos hidrogênios sofrerão redução. Em outros o substrato deve ter um grupo X eletronegativo. Daí observa-se a redução do carbono funcionalizado. Como será discutido mais extensamente nos caps. 5.6 e 10.1, esta reatividade do substrato leva a uma inversão da polaridade do carbono, de positivo para negativo:



<sup>64</sup> outros metais não-nobres, tal como Mg ou Al, são protegidos por uma película do óxido do metal que impede a oxidação do corpo metálico. Nestes casos deve-se destruir a camada protetora, por exemplo por traços de  $\text{Hg}^{2+}$  que formam uma amálgama reativa.

<sup>65</sup> Lembre-se que umas destas reações são fortemente exotérmicas. O calor produzido, em conjunto com o  $\text{H}_2$  desprendido, pode provocar explosão espontânea da mistura ( $\text{H}_2 + \text{O}_2$ ) e causar incêndios no laboratório. Este perigo cresce na sequência

Álcool *tert*-butilíco < álcool isopropílico < etanol < metanol (<< água).

A destruição de resíduos de sódio e potássio deve ser feita, portanto, em isopropanol - jamais em metanol ou água!

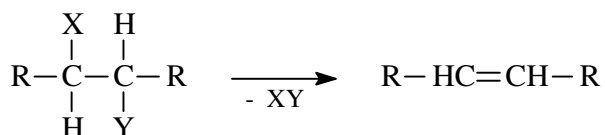
Atenção: esta síntese não é livre de reações paralelas, largamente conhecidas como acoplamentos de *Wurtz* (ver p. 664).

O butilítio ("buli") que serviu como exemplo acima, pode ser visto como base do ácido butano. Conforme a tabela na p. 128 os alcanos são ácidos extremamente fracos, com valores  $pK_a$  acima de 45. Suas bases correspondentes, portanto, extremamente fortes, sendo assim bons reagentes para provocar uma eliminação  $\beta$ .

## 2.2.2 Discussão dos mecanismos

A eliminação  $\beta$  é o método mais comumente usado para a obtenção de alquenos. Ela é mais aplicada do que a eliminação  $\alpha$  que leva aos carbenos (ver p. 151). O seu funcionamento depende da facilidade com que dois grupos funcionais, X e Y, situados em carbonos vizinhos podem ser abstraídos. Geralmente, X é um elemento eletronegativo e Y um simples hidrogênio.

Esquema geral:



XY é muitas vezes HCl, HBr, HI ou R-SO<sub>2</sub>-OH (por exemplo, ácido toluenossulfônico, TsOH). Também se conhecem eliminações com X = Y = Br (ver p. 146).

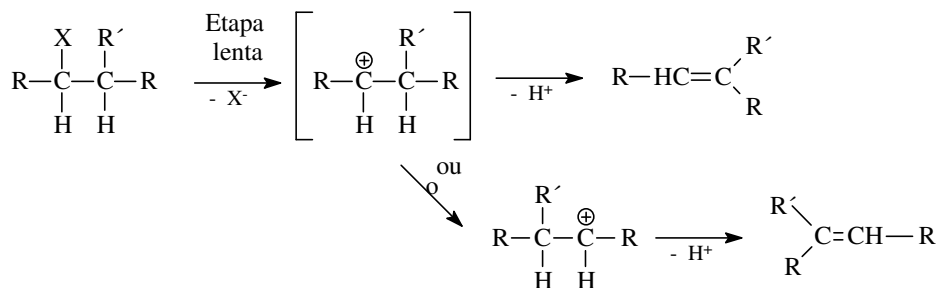
Três mecanismos podem ser distinguidos, dependendo do momento em que o grupo X<sup>-</sup> está abandonado.

### 1. Eliminação monomolecular, E<sub>1</sub>

A eliminação E<sub>1</sub> (recomendação da IUPAC: D<sub>N</sub>+D<sub>H</sub> ou D<sub>N</sub>+D<sub>E</sub>) se destaca por:

- uma saída antecedente do grupo X<sup>-</sup>
- uma estereoquímica não fixa
- a possibilidade de ter rearranjos de *Wagner-Meerwein* (típicos para todos os carbocátions, ver p. 16)
- uma cinética da primeira ordem, quer dizer, a velocidade só depende do substrato que sofre eliminação.





Quanto melhor a qualidade do grupo abandonador  $\text{X}^-$ , mais provável é o mecanismo  $\text{E}_1$ . Os melhores grupos abandonadores são  $\text{N}_2$ , a partir de sais de diazônio,  $\text{R}-\text{N}_2^+$ , e tosilato  $\text{TsO}^-$ , a partir de ésteres do ácido sulfônico,  $\text{R}-\text{OTs}$  (ver p. 33).

Os demais fatores que promovem o mecanismo  $\text{E}_1$  são:

- solventes polares,
- grupos vizinhos fornecedores de elétrons que conseguem atenuar a falta de elétrons no carbocátion intermediário.

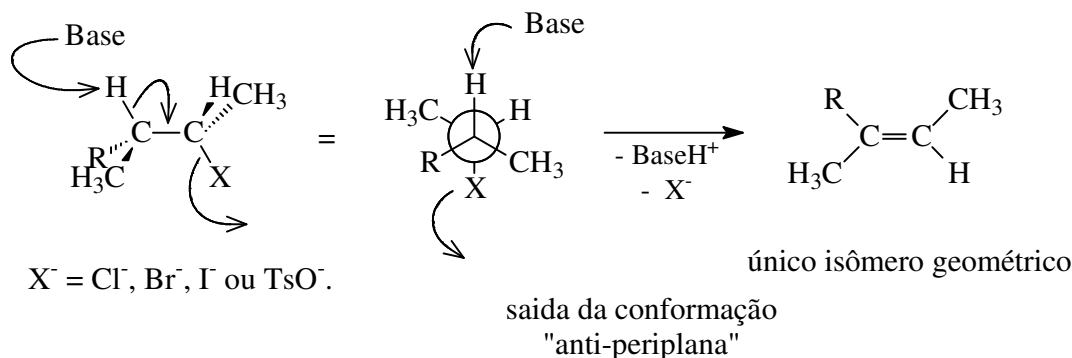
Os grupos fornecedores de elétrons apóiam a saída prévia do grupo  $\text{X}^-$ ; eles podem agir pelos efeitos  $+I$  (grupos alquila ou elementos eletropositivos) ou  $+M$  (os grupos arila e vinila, amina e hidroxila; ver também cap. 4.6). Nenhuma influência no mecanismo  $\text{E}_1$ , por outro lado, tem a presença e/ou a força de uma base na mistura reacional.

## 2. Eliminação, $\text{E}_2$

A eliminação bimolecular sincronizada, também chamada  $\text{E}_2$  (recomendação da IUPAC:  $\text{A}_{\text{XH}}\text{D}_{\text{HDN}}$ ), se caracteriza por:

- Saída sincronizada dos grupos  $\text{H}^+$  e  $\text{X}^-$ ,
- Estereoquímica do produto é definida,
- não há rearranjos,
- uma cinética de 2ª ordem,  $v = k_2 \cdot [\text{Substrato}][\text{Base}]$
- um grande efeito isotópico H/D (ver p. 303),
- não há troca de H para D no substrato
- forte dependência da qualidade do abandonador  $\text{X}^-$ .

Esquema da eliminação de HX:



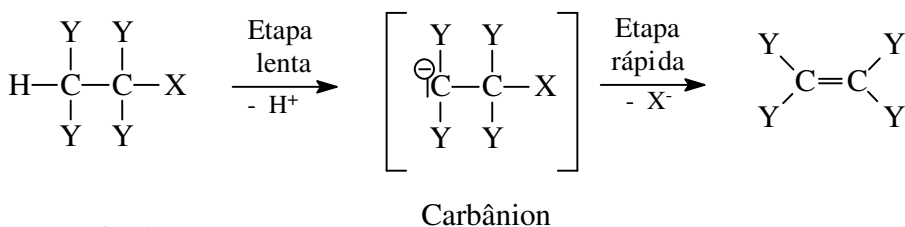
A conformação do substrato deve ser tal que H e X estejam em posições opostas. Essa posição se chama **anti-periplana**.

A presença de substituintes doadores de elétrons e um bom grupo abandonador  $X^-$  são favoráveis, tanto para o mecanismo  $E_2$  quanto para o  $E_1$ . Porém, apenas no mecanismo  $E_2$  se nota um efeito, pela qualidade e concentração da base que retira o próton.

### 3. Mecanismo carbaniônico, $E_{1cB}$

O mecanismo  $E_{1cB}$  (recomendação da IUPAC:  $A_ND_E+D_N$ ) ocorre em duas etapas, em analogia ao  $E_1$ , porém em sequência invertida. É o mecanismo mais raro: um abandono prévio de  $H^+$  só ocorre quando ambos carbonos têm grupos retiradores de elétrons fortes.

Para efetuar a primeira etapa deste mecanismo precisa-se, mais ainda do que na  $E_2$ , uma base forte, provocando a saída precedente do próton. Sendo esta a etapa mais difícil, então é a desprotonação do substrato formando um carbânion, que determina a velocidade da reação. A saída de  $X^-$  que ocorre depois não influencia na cinética.



Vale destacar que esses mecanismos,  $E_1$ ,  $E_2$  e  $E_{1cB}$ , raramente ocorrem de maneira "pura". Por exemplo, existem eliminações  $E_2$  cujas tendências mostram mais em direção à  $E_{1cB}$  do que à  $E_1$ , um fato a ser discutido a seguir, que leva à orientação de *Hofmann*.

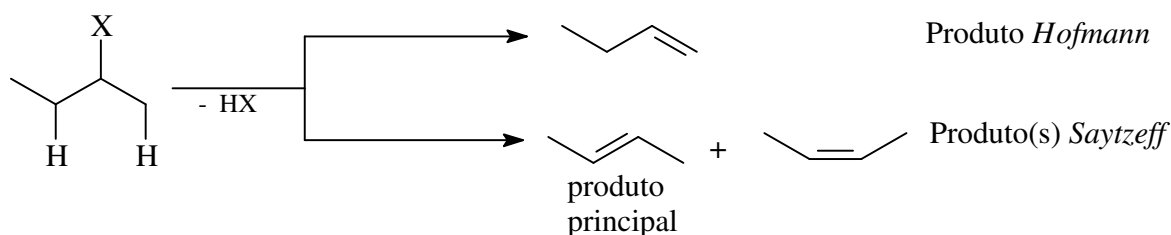
Tabela 10. *Resumo dos fatores relevantes para o mecanismo da eliminação  $\beta$ .*  
 ++ = muito favorável; + = favorável; 0 = não há efeito; - = desfavorável; -- = muito desfavorável

Critério	Efeito em $E_1$	Efeito em $E_2$	Efeito em $E_{1cB}$
Bom abandonador $X^-$	++	+	-

Substituintes doadores de e <sup>-</sup>	+	+	- -
Substituintes retiradores de e <sup>-</sup>	-	-	+ +
Substituintes deslocalizadores (fenila, vinila)	+ +	0	+
Substituintes volumosos	+	- -	-
Base forte	0	+	+ +
C-X é uma ligação fraca	+ +	+ +	0
Solvente polar apótico	+	0	-
Solvente polar prótico	+	0	+
Solvente apolar	-	+	-

### Orientação *Saytzeff* contra *Hofmann*

Como vimos acima, podem formar-se diferentes produtos insaturados a partir de um composto saturado: os estereoisômeros *E* e *Z*. Mais do que isso: a partir de substratos onde existem vários hidrogênios diferentes em posição β ao grupo X, a preferência regional da eliminação pode variar. O resultado é uma mistura de isômeros constitucionais que têm a dupla ligação em diferentes posições. Fala-se da orientação *Saytzeff* quando se forma o alqueno com o maior número de substituintes alquilas, ou seja, o produto onde a dupla ligação fica no meio da molécula. O produto *Saytzeff* é geralmente o produto termodinamicamente mais estável. Existem tentativas de explicar isso com hiperconjugação (<sup>66</sup>; ver também p. 42: "hiperconjugação em alcanos" e p. 305: discussão do efeito +I em aromáticos).



De que depende a posição da dupla ligação?

<sup>66</sup> Hiperconjugação pode ser interpretado como efeito doador de elétrons pelos hidrogênios, especialmente quando ligados a um carbono nas posições benzílica ou alílica. As estruturas mesoméricas que resultam da hiperconjugação têm duas cargas, uma positiva no H e uma negativa no C. A ligação entre este H e C aparentemente “sumiu”, porém os átomos são fixos nas suas posições (quer dizer, não há independência dos íons, como por exemplo em sais dissolvidos). Além disso, todas as duplas ligações conjugadas do sistema mudam de lugar. Deve-se salientar que a hiperconjugação – embora possa explicar alguns fenômenos de reatividade corretamente – não é aceita por unanimidade na comunidade científica, já que não tem justificativa consolidada na mecânica-quântica.

Pode-se observar exclusivamente orientação *Saytzeff* quando o abandonador for muito bom ( $X^- = \text{Br}^-$ , OTs,  $\text{I}^-$ , ...). A maioria das rotas de síntese é, portanto, planejada com este tipo de eliminação.

A contraparte é a orientação *Hofmann* que fornece a olefina menos substituída, ou seja, onde a dupla ligação fica na extremidade da molécula. É menos frequentemente observada e representa muitas vezes o produto paralelo indesejado da orientação *Saytzeff*.

Para o químico preparativo se abre a questão, sob quais condições espera-se o produto de *Hofmann*.

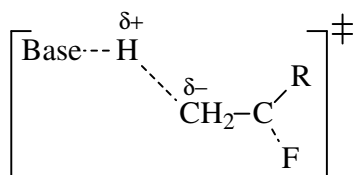
1. Quando o abandonador  $X^-$  é ruim (isto é,  $X^- = \text{base forte}$ ).
2. Quando o grupo abandonador tem uma carga positiva.
3. Quando a base usada é muito forte.
4. Quando a base é especialmente volumosa.

Na seguinte sequência observa-se um aumento em produto *Hofmann*:



Isto se explica com a qualidade do grupo abandonador que diminui nesta sequência. O flúor é um grupo abandonador ruim porque a ligação C-F é muito estável, e também porque  $\text{F}^-$  é a base mais forte entre os halogenetos. Esta ligação quebra então bem depois do abandono do próton em posição  $\beta$ . Assim, o estado de transição tem caráter carbaniónico. Nos temos uma  $\text{E}_{1\text{cB}}$  ou então uma  $\text{E}_2$  com tendência para  $\text{E}_{1\text{cB}}$ . Neste momento devemos lembrar-nos da estabilidade de carbânions que é exatamente oposta da estabilidade de carbocátions. A carga negativa num carbono primário é mais favorável do que num carbono secundário ou até terciário. A mesma polarização negativa no estado de transição se tem quando a base usada como catalisador é muito forte (ponto 3 da lista acima). Finalmente, qualquer base tem mais facilidade de aproximar-se a um hidrogênio num carbono primário do que a um situado num carbono do interior do esqueleto carbônico (ponto 4 da lista acima).

O estado de transição de uma eliminação  $\text{E}_2$  que finaliza no produto de *Hofmann* é ilustrado a seguir. Note-se que o  $\text{H}^+$  já é mais afastado do substrato do que o  $\text{F}^-$ , explicando assim a polarização negativa no esqueleto do substrato.



Não só substratos com abandonadores ruins, mas também aqueles com carga positiva (ponto 2 da lista acima), tais como sais quaternários de amônio<sup>67</sup>,  $\text{R-NR}_3^+$ , íons trialkilamônio,  $\text{R-SR}_2^+$ , menos os sais de diazônio,  $\text{R-N}_2^+$  ou alcoóis protonados,  $\text{R-OH}_2^+$ , podem eliminar no sentido de *Hofmann*.

<sup>67</sup> os sais quaternários de amônio são historicamente interessantes porque nestes *Hofmann* constatou em 1850 o desvio marcante da já reconhecida regra de *Saytzeff*.

Dois argumentos explicam a orientação:

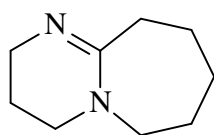
1) a carga positiva no substrato favorece uma saída antecipada do próton. 2) o próprio volume do grupo abandonador: grupos volumosos favorecem a orientação de *Hofmann*. Às duas posições  $\beta$  em relação ao grupo abandonador, a base se aproxima com maior facilidade no carbono menos substituído, isto é, no carbono primário.

Nem sempre quando o produto *Hofmann* é esperado o resultado experimental é satisfatório – especialmente ao operar a altas temperaturas. Nestes casos a eliminação  $\beta$  segue o controle termodinâmico. Uma temperatura alta (que geralmente é necessária para eliminações) favorece a formação do produto mais estável que é, como já dito, o produto *Saytzeff*.

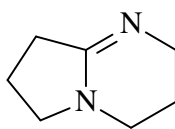
### 2.2.3 Estratégias de síntese de alquenos

#### Desidrohalogenação

A eliminação  $\beta$  mais aplicada é certamente a abstração de HCl, HBr ou HI, dos haletos orgânicos saturados. Usam-se bases auxiliares para capturar o ácido liberado e desta forma aumentar o rendimento da reação. As bases 1,5-**diazabicyclo** [4.3.0]-5-**noneno**, **DBN**, e 1,8-**diazabicyclo** [5.4.0]-7-**undecano**, **DBU**, se aprovaram em desidrohalogenações sob condições moderadas <sup>68</sup>:



DBU



DBN

Ambas são aminas terciárias, nucleófilos fracos. Desta forma se minimiza a concorrência pela  $S_N$ . Por serem apolares, elas mostram a vantagem de ser compatíveis com a maioria dos substratos, desta forma possibilitam reações homogêneas, mais rápidas, a temperaturas mais brandas.

#### Desidratação de alcoóis

Alcoóis são bastante apropriados para a preparação de alquenos. Formalmente se trata da eliminação  $\beta$  de água. No entanto, o grupo hidróxido é um péssimo abandonador que requer ativação. Isto pode ser feito por um ácido de *Brønsted*, daí o grupo abandonador é água. O ácido usado como catalisador nesta eliminação deve ter um contra-íon não nucleofílico, para evitar o risco de se ter uma  $S_N$  (a  $S_N$  é concorrente perpétua da E, ver p. 130). HCl e HBr são então menos apropriados do que

- $H_2SO_4$  (dica: o ácido  $KHSO_4$  é cristalino, de manuseio mais fácil do que  $H_2SO_4$ , enquanto sua eficácia como catalisador é igualmente alta);

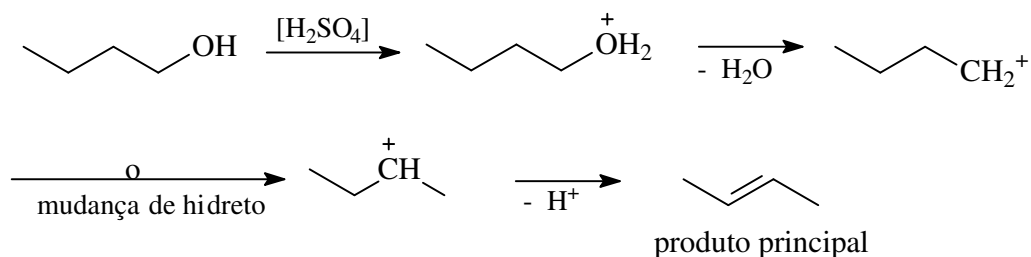
<sup>68</sup> H.Oediger, F.Möller, K.Eiter, *Synthesis* **1972**, 591.

- $\text{H}_3\text{PO}_4$ ;
- $\text{TsOH}$  <sup>69</sup>;
- $\text{POCl}_3$  em piridina.

O último reagente da lista, o cloreto de fosforila, nunca é 100% seco, então sempre contém o próton como impureza, portanto funciona como ácido de *Brønsted*, também. Além do mais tem a vantagem de ser um ácido menos forte, devido à presença da piridina, que pode ser vantajoso em casos onde o substrato tem outros grupos funcionais sensíveis.

Facilidade da eliminação: alcoóis terciários > secundários > primários.

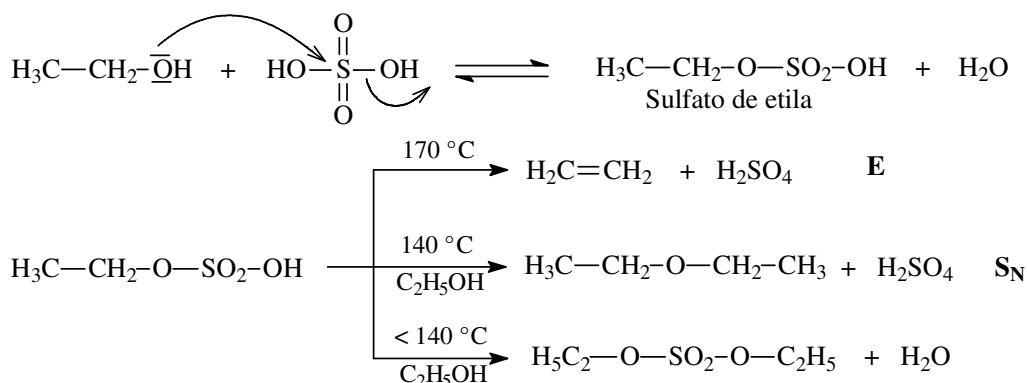
Mais difícil é a eliminação a partir de alcoóis primários que requerem temperaturas bastante altas, além de um ácido mineral concentrado. Os rendimentos não são bons por causa de uma série de produtos paralelos (ver abaixo). Já a reação em fase gasosa (350 – 400 °C), no contato de um catalisador ácido ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  ou  $\text{SiO}_2$ ), tem vantagens sobre uma reação sob refluxo. Porém, a isomerização dos alquenos devido rearranjos não pode ser evitada.



Nestes casos é mais indicado de efetuar uma troca de  $-\text{OH}$  por  $-\text{Cl}$  numa etapa prévia, para depois eliminar  $\text{HCl}$  usando uma base não nucleofílica, conforme descrito na p. 138. O cloreto pode ser obtido a partir do álcool primário, por tratamento com cloreto de tionila,  $\text{SOCl}_2$ , ou cloreto de fósforo (III),  $\text{PCl}_3$  – uma  $\text{S}_{\text{N}}2$  simples e rápida (ver também nota de rodapé 68 e quadro de vista geral, no anexo 2 do livro).

Algumas das reações paralelas da eliminação e a sua dependência da temperatura aplicada sejam ilustradas no exemplo do etanol. O tratamento do álcool com ácido sulfúrico concentrado leva à formação do sulfato de etila que, por sua vez, é de elevada reatividade:

<sup>69</sup> Uma "ativação" do álcool com  $\text{TsCl}$  (ver p. 35) não é muito recomendada, pois promove em primeira linha a  $\text{S}_{\text{N}}$ . Compare mais embaixo, neste parágrafo.



Somente às temperaturas mais altas o produto desejado, o etileno, forma-se em quantidades satisfatórias. A temperaturas médias ocorre uma  $\text{S}_\text{N}$  no sulfato de etila, fornecendo dietiléter. O grupo sulfato pode ser abandonado com a mesma facilidade do que  $\text{TsO}^-$ .

A temperaturas mais baixas ainda forma-se dietilsulfato (que é um reagente de etilação muito bom), também sendo resultado de uma  $\text{S}_\text{N}$ . Neste caso o grupo sulfato permanece no produto, fixado na forma do seu éster.

As desidratações de alcoóis terciários, por outro lado, são muito fáceis e sempre têm rendimentos bons.

#### Decomposição de éteres

Os éteres podem decompor-se de maneira semelhante aos alcoóis. A inerente baixa solubilidade em solventes polares e baixas temperaturas de ebulição, porém, não permitem um trabalho sob refluxo. Portanto, os éteres sempre são submetidos à eliminação em fase gasosa, na presença de um catalisador de contato ácido ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  e  $\text{P}_2\text{O}_5$  são os mais comumente usados).

Em analogia à desidratação dos alcoóis se corre o perigo de obter isômeros devido rearranjos no carbocátion intermediário.

#### **2.2.4 Eliminações pirolíticas ou eliminações *cis***

Pirólise é chamado um processo não-oxidativo que ocorre a altas temperaturas e sob exclusão de ar. É aplicado a substâncias de origem biológica desde o período medieval, enquanto o resultado é muitas vezes uma mistura de vapores de baixa massa molecular e um resíduo de piche. Já por isso, para muitos químicos a pirólise é o sinônimo de "alquimia". Porém, nos anos 80 do século passado a pirólise se alegrou de uma revivência, pois foi aplicada com sucesso na reciclagem de pneus de carro, fornecendo os dienos monoméricos com rendimento satisfatório.

Além desta aplicação industrial existe também uma química preparativa baseada na pirólise. Alguns grupos funcionais podem ser eliminados piroliticamente, sob condições surpreendentemente moderadas, isto é, a partir de 100 °C. Nestes casos se obtêm produtos bem definidos.

Com relação a eliminações sob condições pirolíticas brandas serão apresentados três substratos: N-óxidos, xantatos e ésteres. Todos formam alquenos com bons rendimentos.

As eliminações a partir destes substratos têm em comum um estado de transição cíclico <sup>70</sup> dentro do qual os elétrons exercem um movimento sincronizado. Essas pirólises encaixam - junto à cicloadição, ciclização e mudança sigmatrópica - na família das reações pericíclicas, tópico do cap. 3, cujas características são energias de ativação extraordinariamente baixas e reversibilidade (ver p. 195). No caso das pirólises, porém, não há reação reversa, porque os produtos das eliminações pirolíticas são sempre pequenas moléculas que escapam do sistema em forma de gases. Sendo assim, os rendimentos podem atingir 100%.

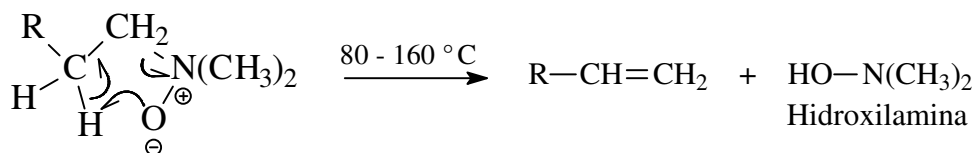
#### Condições para o funcionamento e pontos mecanísticos comuns das eliminações *cis*

- Ativação térmica de 100 °C ou acima.
- A posição β do grupo funcional deve ter pelo menos um hidrogênio.
- Reação intramolecular
- O arranjo dos átomos que participam no estado de transição cíclico é razoavelmente plano.
- Os grupos abandonadores situados em carbonos vizinhos devem estar em posição *cis* (ou *sin-periplano*, isto é, oposto da E<sub>2</sub>)
- Movimento sincronizado de 6 elétrons dentro o estado de transição cíclico. Soltar, atar e deslocar ligações – tudo isso acontece ao mesmo tempo.
- Não há isomerizações de ligações π nem rearranjos no esqueleto do substrato
- Cinética da 1ª ordem (velocidade somente depende do substrato).

#### Eliminação de Cope

A eliminação de Cope <sup>71</sup> é a decomposição pirolítica de N-óxidos, também chamados aminóxidos. O aminóxido elimina a temperaturas mais baixas do que qualquer outro substrato – por isso esta reação tem alto valor prático na síntese orgânica. Basta aquecer moderadamente uma amina terciária na presença de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Sem necessidade de isolar o N-óxido obtém-se o produto da eliminação *cis*. Deve-se procurar a explicação na conformação perfeitamente coplana, isto é, o ciclo de cinco membros no estado de transição permite uma fácil transferência de elétrons. Mas também a polarização inerentemente alta do N-aminóxido (também conhecida como ligação "semi-polar" ou "zwitter-íon" <sup>72</sup>) favorece o movimento dos elétrons.

#### Esquema:



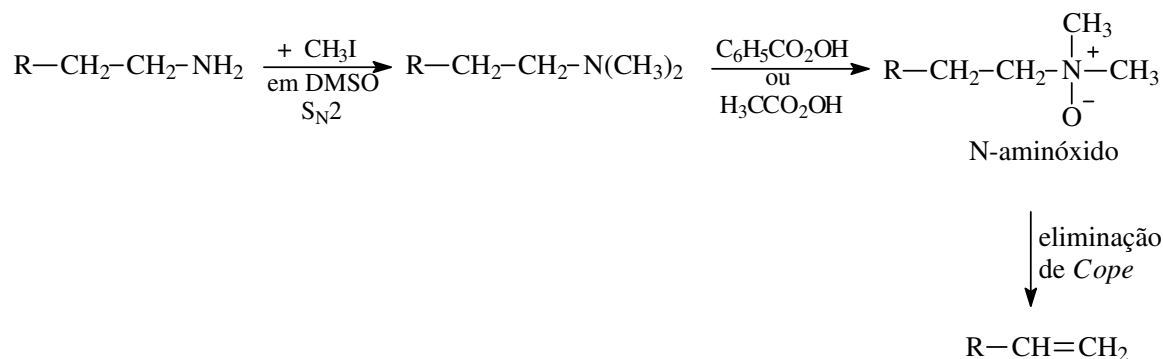
<sup>70</sup> J. Yang, Six-membered Transition States in Organic Chemistry, Wiley-VCH 2008.

<sup>71</sup> Não deve ser confundida com o rearranjo de Cope, por sua vez uma mudança sigmatrópica, uma reação eletrocíclica, a ser discutida no item 3.6.

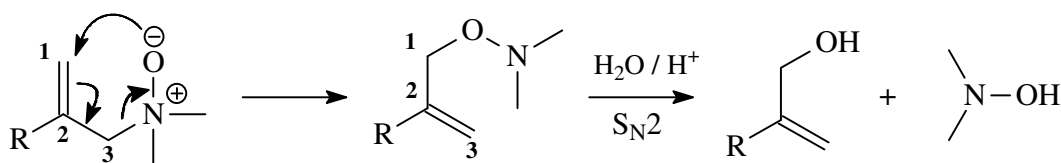
<sup>72</sup> Uma molécula quando dispõe de duas cargas opostas em átomos vizinhos, se fala de "zwitterion". Ao dispor as duas cargas em locais mais distantes, é referida como "betaina". Compare nota de rodapé **Erro!** Indicador não definido., na p. **Erro!** Indicador não definido..



O aminóxido pode também ser preparado como tal, em duas etapas a partir da amina primária: a metilação em solvente polar aprótico e a oxidação com perácido. As duas etapas têm rendimentos de ~90%.



Atenção: esta estratégia de síntese não funciona com aminóxidos alílicos. Eles sofrem uma isomerização diferente (compare com a reação “eno” na p. 257).

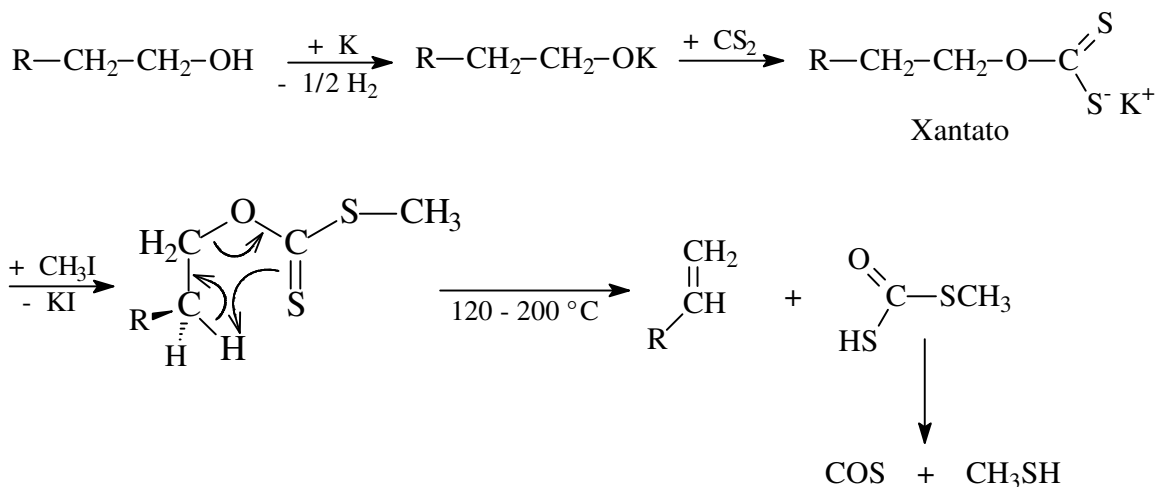


A facilidade e seletividade com que essa degradação/isomerização do N-óxido alílico ocorre, sugere um movimento sincronizado dos elétrons  $n$  e  $\pi$ , num estado de transição de 5 membros.

#### Pirólise de xantatos (reação de Tchugaeff)

Eliminações *cis* podem ser planejadas, não só a partir de aminas, mas também a partir de alcoóis. Especialmente em casos de alcoóis primários o procedimento a seguir pode ser justificado pelo rendimento superior à eliminação descrita na p. 138.

O álcool pode ser desprotonado quantitativamente por metais alcalinos. Com  $\text{CS}_2$  (= líquido) forma-se na segunda etapa o éster do ácido tiocarbônico, conhecido como xantato. Como este éster contém um lado fortemente nucleofílico ( $-\text{S}^-$ ), então se consegue uma  $\text{S}_{\text{N}}2$  no iodeto de metila quantitativamente. O produto da metilação do xantato pode ser isolado e purificado ou, como é o caso aqui, ser submetido a temperaturas elevadas onde ocorre a eliminação *cis*, liberando um alqueno terminal e o metiléster do ácido ditiocarbônico como sub-produto.



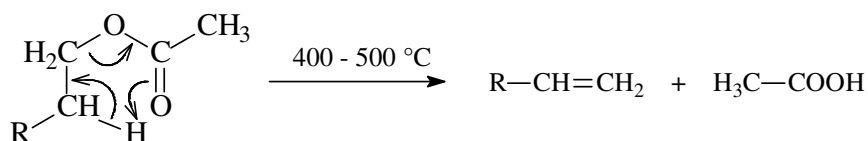
Esta reação passa por um estado de transição cíclico de 6 membros cuja planaridade é menos perfeita que no estado de 5 membros. Por isso as temperaturas necessárias para esta pirólise são mais altas do que na eliminação de *Cope*.

#### Informações adicionais sobre os compostos envolvidos:

- 1) Xantatos são compostos frequentemente usados para solubilizar celulose, no processo de fabricação de "seda de viscose".
- 2) O dissulfeto de carbono  $\text{CS}_2$  usado neste processo é um solvente excelente para uma série de reagentes, tais como enxofre, fósforo branco, iodo, graxas, óleos e resinas. Porém, é altamente inflamável.
- 3) Um dos produtos de decomposição é o sulfeto de carbonila, COS. Esse gás é inflamável e altamente tóxico, comparável ao fosgênio  $\text{COCl}_2$ , requerendo certos cuidados.

#### Pirólise de ésteres

Já a pirólise de ésteres precisa de temperaturas consideravelmente mais altas. Portanto, esta síntese somente pode ser aplicada a substratos de constituição simples, para não danificar outros grupos funcionais.



#### Reações relacionadas às eliminações *cis*

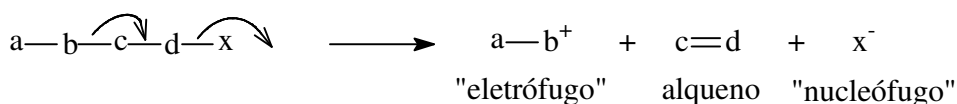
- As eliminações *cis*, a partir de xantatos e ésteres, têm inegavelmente semelhança com a reação retro-*Diels-Alder*, discutida nas reações eletrocíclicas (p. 243).
- Além das pirólises preparativas apresentadas acima seja chamada a atenção do leitor aos mecanismos das principais fragmentações que ocorrem nos íons moleculares, no espectrômetro de massas <sup>73</sup>.

<sup>73</sup> K. Downard, Mass Spectrometry: A Foundation Course, Royal Society of Chemistry, UK, 2004; <http://www.chem.uic.edu/web1/ocol/spec/MS.htm> (acesso em jan/2009)

- Igualmente semelhante às pirólises *cis* é o mecanismo da reação "eno" que será apresentado no contexto das reações eletrocíclicas, p. 257.

### 2.2.5 Fragmentações

"Fragmentação" é a definição mais ampla dentre as eliminações, o que pode ser visto no esquema abaixo. A eliminação  $\beta$  (item 2.2.2) e as pirólises discutidas acima foram na verdade casos especiais da fragmentação, onde a unidade "a-b" foi igual a um hidrogênio. Para diferenciar melhor a expressão da fragmentação é recomendado apenas usá-la em casos onde a unidade "a-b" é diferente do hidrogênio.



a, b, c, d: C, O, N, S, P, B (até metais são possíveis)

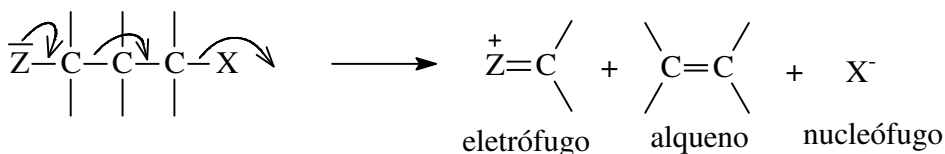
x: muitas vezes halogênio, ânion do ácido sulfônico,....

As denominações "eletrófugo" e "nucleófugo" se dão na mesma lógica do que os eletrófilos e nucleófilos, enquanto o sufixo "~fugo" descreve a função do fragmento de "fugir" do substrato: o eletrófugo abandona os elétrons da sua ligação e o nucleófugo leva os elétrons da ligação  $\sigma$  consigo.

Atenção: nucleófilo e nucleófugo são da mesma natureza química! Estas expressões não devem ser entendidas como antagonistas, mas somente especificam o movimento do fragmento, em relação à raiz da molécula do substrato (c-d, no esquema acima). Em outras palavras: dependendo apenas do ponto de vista da reação ou da sua reversa, o fragmento é um nucleófilo (aproximando-se) ou um nucleófugo (afastando-se). Existem exemplos de reações, porém, onde não é possível formular algum nucleófilo correspondente ao nucleófugo.

A qualidade do eletrófugo é especialmente boa quando **a** é um heteroátomo com um par de elétrons não-ligantes que é geralmente reconhecido como centro básico da molécula. Neste caso pode ser distribuída a carga positiva no eletrófugo por mesomeria.

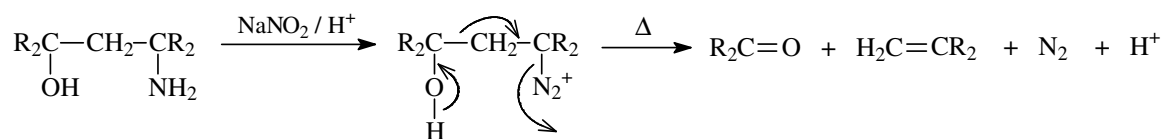
O esquema acima mostra a grande variedade com que esta reação pode ocorrer. Ao mesmo tempo implica certa dificuldade em atribuir uma reação a esta família. Por isso seria desejável restringir as fragmentações aos casos da sua aplicação mais frequente. Isto é, quando feitos com substratos 1,3-dissubstituídos:



exemplos:

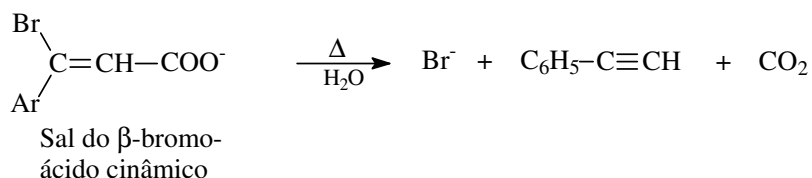
X = Hal

Z = OH ou NH<sub>2</sub>

Exemplo 1: fragmentação de um  $\gamma$ -aminoálcool

Nem sempre os produtos da fragmentação são olefinas. São conhecidas também:

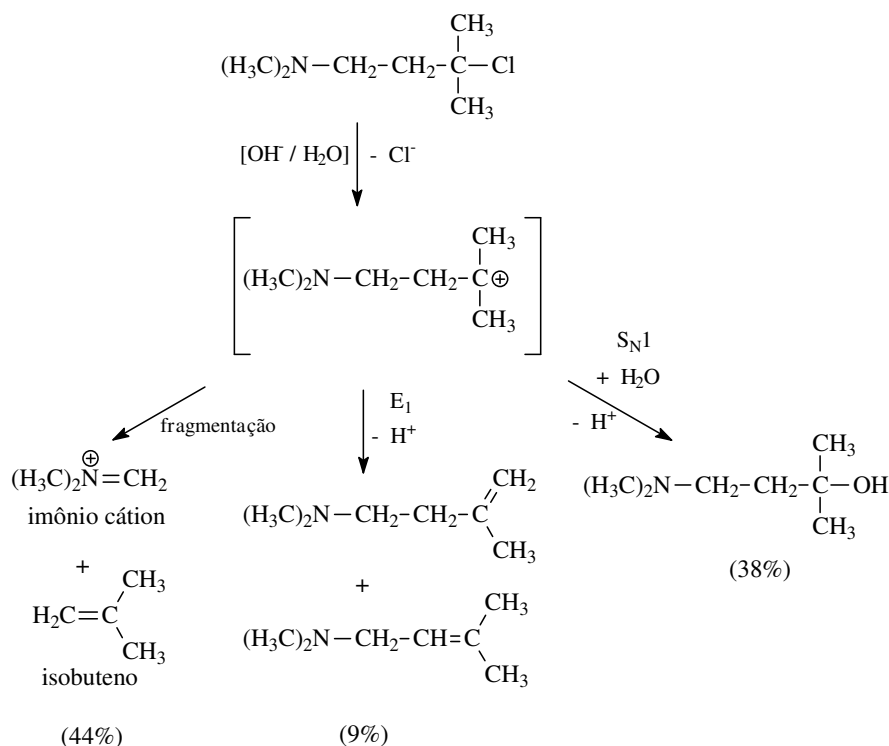
- A fragmentação formando alquinos
- A fragmentação formando iminas
- A fragmentação formando nitrilas
- A fragmentação formando carbonilas.

Exemplo 2: formação de alquino

A alta atividade nucleófila do brometo e a estabilidade do produto eletrófilo, dióxido de carbono, favorecem essa reação.

Exemplo 3: hidrólise de uma  $\gamma$ -cloramina

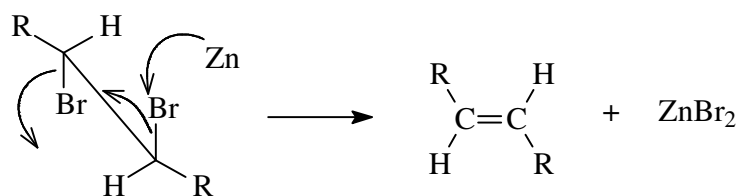
O seguinte exemplo deve mostrar o planejamento de uma síntese que na prática não funciona. Inerentemente problemática é a hidrólise do 3-cloro-3-metil-N,N-dimetilaminobutano (ver próximo esquema). Pode ser feita em ambiente aquoso alcalino no qual ocorre a eliminação do cloreto, a temperaturas baixas (0 °C). Essa etapa é especialmente fácil devido à estabilidade do intermediário - um carbocátion terciário. Mas quem pensou em produzir o álcool terciário com bom rendimento, via  $\text{S}_{\text{N}}1$ , errou. Na realidade essa reação não é limpa, mas acompanhada por vários produtos paralelos. Além do produto da substituição (38%), formam-se dois alquenos via eliminação  $\beta$  (9%) e um alqueno por fragmentação (44% !). Nesta última reação evidenciam-se o cloreto como nucleófilo e o cátion imônio como eletrófilo.



O cátion imônio que se formou por fragmentação sofre, sob as condições aplicadas, hidrólise e fornece finalmente dimetilamina e formaldeído (ver reação reversa da síntese de *Mannich*, p. 294 e a discussão do mecanismo na p. 395). Ao operar a temperaturas mais altas têm-se, além destes produtos, diversos oligômeros e polímeros. Resumindo: essa síntese não é praticável.

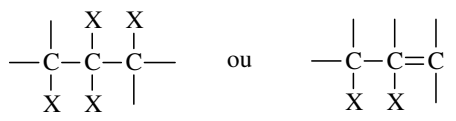
### 2.2.6 Desalogenação

Neste item serão tratadas eliminações onde o nucleóforo é um simples brometo, mas o eletróforo não é - embora que pareça. Mais especificamente serão apresentados dois métodos aprovados para eliminar 1,2-dibrometos. O reagente do primeiro método é zinco em pó <sup>74</sup>.



A vantagem desta reação é que não há dúvidas sobre a posição da dupla ligação dentro o produto. É possível introduzir duplas ligações até em posições que não são acessíveis por outros métodos, por exemplo, em

<sup>74</sup> G.Bosser, J.Paris, J.Chem.Soc.Perkin Trans. 2 (1992) 2057.



Pelo método do zinco se consegue, a partir destes substratos, os cumulenos (altamente reativos; ver p. 125).

O mecanismo desta reação parece simples, porém a sua cinética é bastante complexa (comparável à da reação de *Grignard*). Aparentemente são dois átomos de Zn envolvidos no complexo formado na etapa mais lenta.

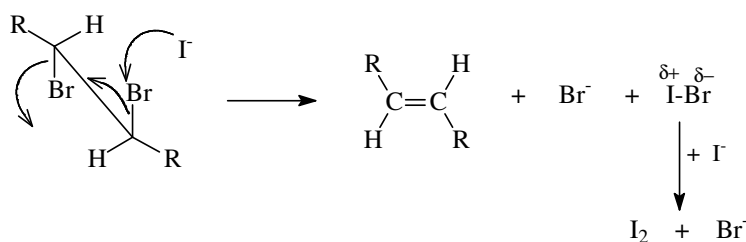
A reação também funciona com Mg, em vez de Zn, e também com os substratos  $\beta$ -haloidrinas,  $\beta$ -haloéteres e  $\beta$ -haloésteres<sup>75</sup>, em vez do dihaleto.

A ocorrência desta eliminação nem sempre é uma vantagem preparativa. Sendo assim, a possibilidade de preparar reagentes de *Grignard* (ver cap. 5.6.1) a partir de 1,2-dihaleto e os outros substratos poli-halogenados anotados acima é bastante restrita, devido à ocorrência da eliminação  $\beta$ . Além do mais, não se tem o controle geométrico nestas eliminações, especialmente em substratos com os grupos  $-\text{OH}$  e  $-\text{OR}$  que são abandonadores bastante ruins. A falta de uma estereoquímica definida deixa supor que a eliminação parece mais à  $\text{E}_{1\text{CB}}$ , do que à  $\text{E}_2$ .

#### Observação:

Uma desalogenação redutiva que fornece um alcano se consegue com os metais Ni, Pd ou Pt, na presença de  $\text{H}_2$  (ver p. 578).

A seguinte reação, embora pareça estranha, funciona muito bem. O iodeto é um reagente redutor muito suave e, portanto, bem seletivo<sup>76</sup>.



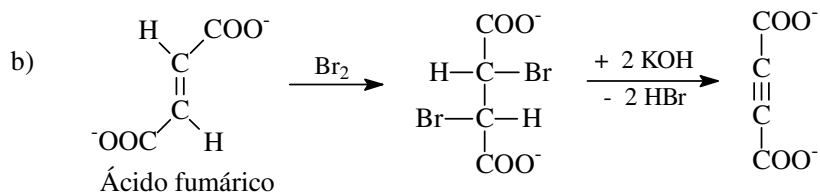
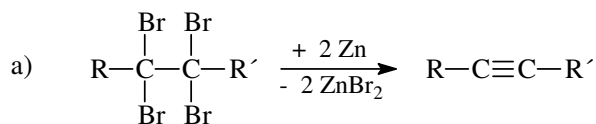
### 2.2.7 Alquinos via eliminação $\beta$

Sem dúvida, as (duplas) eliminações  $\beta$  são os mais usados métodos para se produzir alquinos. Recentemente existem outros métodos, também, que funcionam via ativação de por compostos organofosforados (p. 694) ou via introdução nucleofílica do ânion acetilida,  $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}^-$  (p. 516).

<sup>75</sup> R.C.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH New York **1989**, p.136.

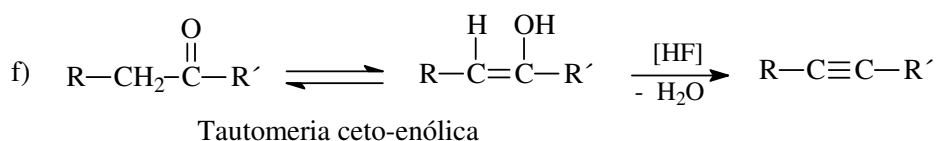
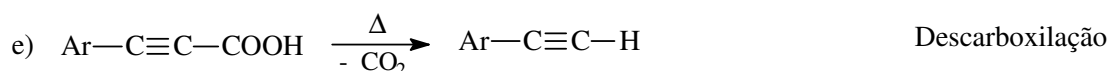
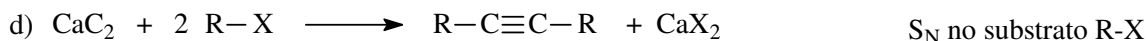
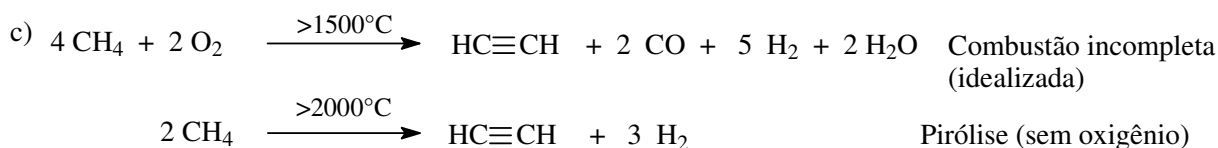
<sup>76</sup> S.Winstein, D. Pressman, W.G.Young, J.Am.Chem.Soc. **61** (1939) 1645.

Reações adequadas para o preparo de pequenas quantidades de acetileno e seus derivados são:



Cada um destes métodos inclui duas etapas de eliminações  $\beta$ . A primeira etapa da variação b é apresentada mais em frente (p. 155).

Por fim de completar a lista de possíveis sínteses do acetileno e seus derivados sejam referidas as seguintes reações (que não são eliminações  $\beta$ ! O acesso de etinos a partir de estrutura mais complexa, via ilídeos do fósforo, recorra ao cap. 10.3.14):



As reações do item c são as sínteses técnicas mais usadas para acessar acetileno: a combustão incompleta (estequiometria idealizada) e a pirólise do metano, proveniente do gás natural. No caso da pirólise o acetileno é contido nos produtos primários. Logo após sair do arco elétrico os gases devem ser resfriados de choque (inglês: quenching), de  $>2000^\circ\text{C}$  para  $<200^\circ\text{C}$ , para que este composto altamente energético não se decomponha em carbono elementar e hidrogênio ( $2 \text{ C} + \text{H}_2 \rightarrow \text{HC}\equiv\text{CH} + 228 \text{ kJ !}$ ). Assim se consegue uma mistura de acetileno e etileno a partir do qual o etino pode ser facilmente isolado por destilação fracionada.

A reação *d* é um método para alquinos simétricos, a partir de carbeto. A reação pode ser vista como S<sub>N</sub> no substrato R-X, enquanto o ânion carbeto é o nucleófilo.

A reação *e* é uma descarboxilação que ocorre facilmente quando o grupo carboxila se encontra em posição alílica (compare as reações a partir da p. 497) ou, como está o caso aqui, em posição propargílica.

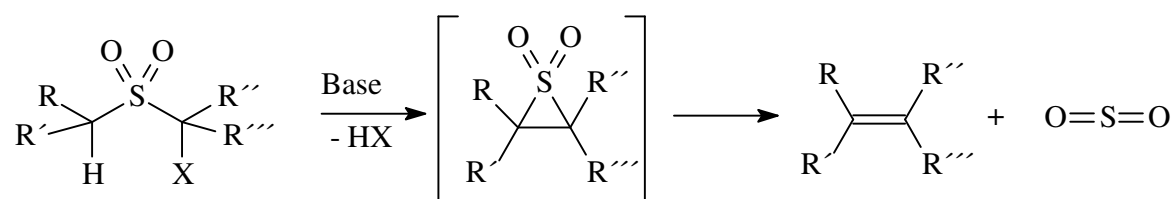
A reação *f* quer indicar a possibilidade de desidratar cetonas a altas temperaturas, sob influência de ácido fluorídrico. Isto somente é possível devido à prévia tautomeria ceto-enólica (ver p. 384). Embora não tenha aplicação preparativa (lembre-se da imensa diversidade de reações que podem ocorrer no grupo carbonila), esta tem certa importância como reação paralela.

A maioria do acetileno produzido no mundo é usada para gerar chamas oxidativas extremamente quentes: a combustão completa de 1 mol de acetileno fornece a energia de 1300 kJ!

## 2.2.8 Alquenos por cicloeliminação de *Ramberg-Bäcklund*

Além da eliminação β ou eliminação 1,2, apresentada até então, existe também a possibilidade de fazer a eliminação entre dois carbonos mais remotos. Além de ser bem mais raras, estas eliminações requerem uma série de condições eletrônicas, descritas mais detalhadamente no cap. 3.5, onde estará apresentada a reação reversa desta eliminação, a cicloadição. A partir de um ciclohexeno pode-se obter, conforme o dito na p. 243, um alqueno (lá denominado de dienófilo) e um dieno, por meio de uma cicloeliminação do tipo retro-*Diels-Alder*. Embora a reversibilidade seja típica para todas as formas de reação eletrocíclica, a cicloeliminação achou poucas aplicações na prática.

Uma exceção é a cicloeliminação de *Ramberg-Bäcklund*<sup>77</sup> que está sendo executada exclusivamente com o objetivo de se obter um alqueno. O ponto de partida é uma α-halossulfona, o catalisador é uma base e os produtos, além do alqueno, é SO<sub>2</sub>. Como também ilustrado no esquema a seguir, composto intermediário é um anel de 3 membros, um dioxo-tiirano, que é bastante instável e sofre a cicloeliminação para o produto desejado.



Duas ligações simples, C-S, foram transformadas em uma dupla ligação C=C.

### Mecanismo:

A eliminação de *Ramberg-Bäcklund* funciona porque o grupo sulfona é um forte retirador de elétrons, assim facilita a desprotonação do carbono em posição α. Lembre-se que essa acidez C-H se explica com a estabilidade da base correspondente, um carbânion; compare

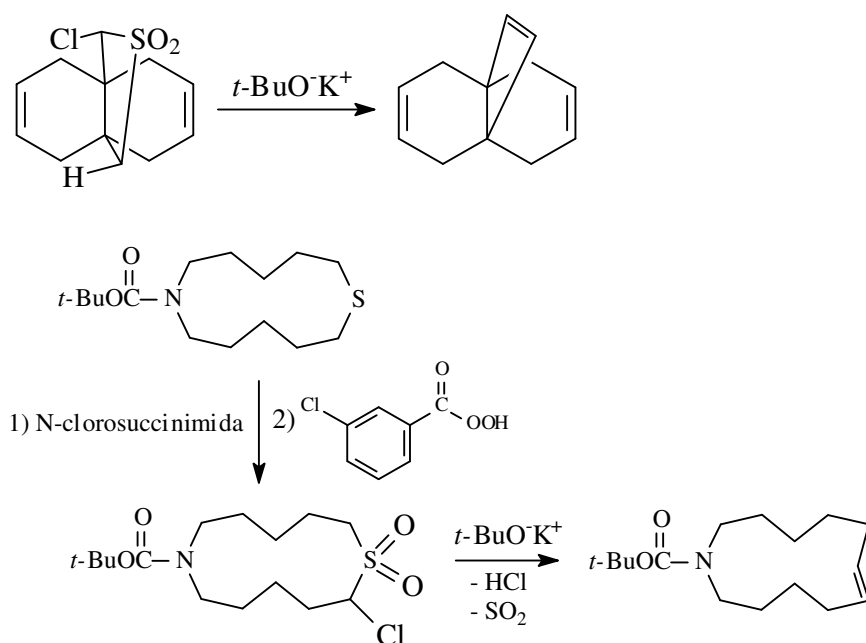
<sup>77</sup> Carey-Sundberg, Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and synthesis, 4<sup>a</sup> Ed., Kluwer Academic New York 2001, p. 611.



cap. 5.4 e 5.5.4. Observe também, neste contexto, a relação mecanística desta eliminação, com o rearranjo de *Favorskii* (p. 413) que, igualmente, percorre o estado de um carbânion. Esse carbânion desloca o halogênio, que se encontra no outro  $\alpha$ -C, do seu lugar em forma de  $X^-$ , fechando o anel do dioxo-tirano.

Geralmente a síntese começa num sulfeto que é halogenado em posição  $\alpha$  e oxidado à sulfona. Ao longo dos anos se percebeu que é mais fácil primeiro oxidar à sulfona e depois halogenar em posição  $\alpha$ . Por exemplo, efetuar a oxidação do enxofre usando um perácido (ver p. 215), para depois bromar em posição  $\alpha$  usando  $\text{CBr}_2\text{F}_2$  sob condições básicas<sup>78</sup> ou outra fonte de halogênio eletrofílico, tal como NBS (p. 66).

A cicloeliminação de *Ramberg-Bäcklund* tem diversas aplicações. A partir de sulfonas cíclicas podem ser obtidas alquenos cíclicos, tanto de anel pequeno como largo - não obstante de tensões internas ou conformações desfavoráveis. Em qualquer caso haverá uma contração do anel por um membro. Dois exemplos<sup>79 80</sup>:



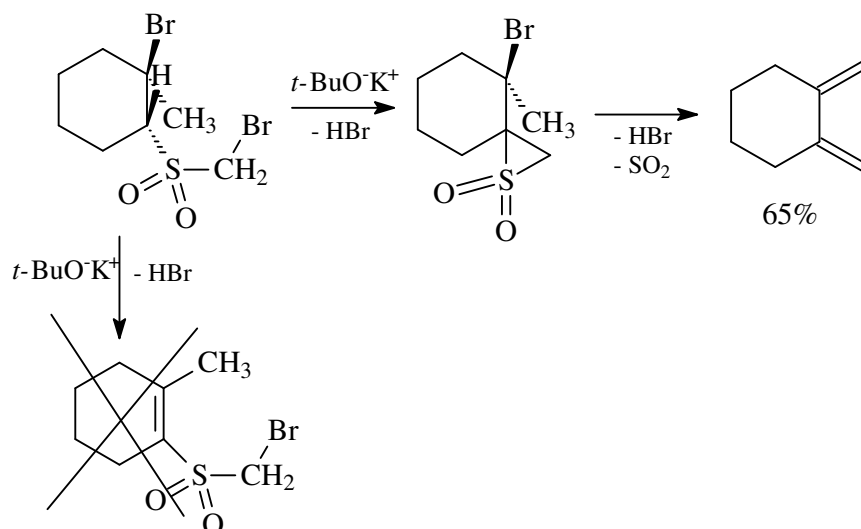
Na síntese a seguir formam-se duas duplas-ligações exocíclicas<sup>81</sup>:

<sup>78</sup> T.L. Chan, S. Fong, Y. Li, T.O. Mau, C.D. Poon, J.Chem.Soc. Chem.Comm. (1994) 1771; X.P. Cao, Tetrahedron **58** (2002) 1301.

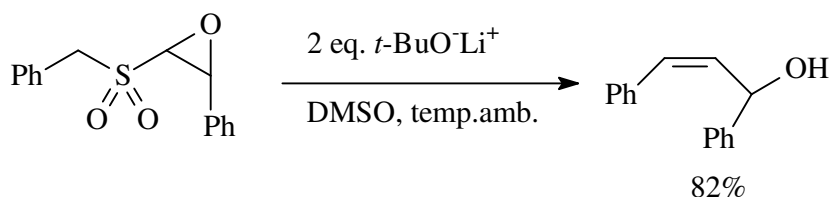
<sup>79</sup> L. Paquette, Org. React. **25** (1977) 1.

<sup>80</sup> I. MaGee, E.J. Beck, Can.J.Chem. **78** (2000) 1060.

<sup>81</sup> E. Block, M. Aslam, Org.Syn. Coll.Vol. **8** (1993) 212; ibid. Vol **65** (1987) 90.



Também interessante é a variação de *epóxi-Ramberg-Bäcklund*, onde a ligação polarizada de  $\delta^+\text{C}-\text{Hal}^\delta$  foi substituída pela ligação  $\delta^+\text{C}-\text{O}^\delta$ , do anel oxirano. O produto desta é um álcool alílico <sup>82</sup>:

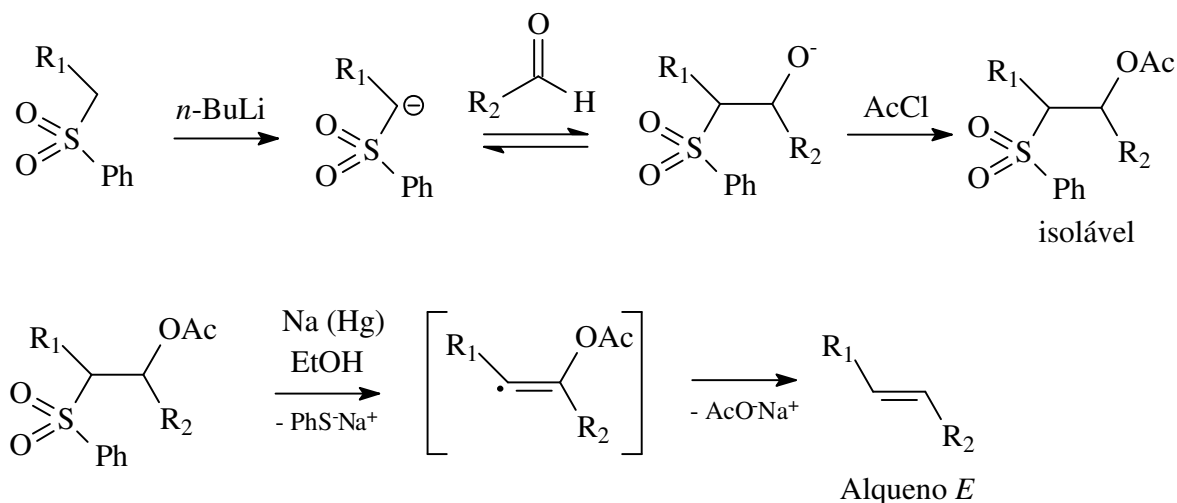


### Olefinação de Julia

Também neste lugar seja apresentada a olefinação de *Julia* que, igualmente cabível, poderia ser apresentada no cap. 5 por ser um ataque nucleofílico no carbono  $\alpha$  de um composto carbonilado, ou até no cap. 10, junto à olefinação de *Wittig* (p. 686) ou *Peterson* (p. 740), pela semelhança na estratégia.

Trata-se da reação de uma fenilsulfona com uma base muito forte. Forma-se um carbânion, estabilizado pela presença do grupo sulfona que é retirador de elétrons. Em segunda etapa adiciona-se um aldeído ou uma cetona que será prontamente atacado no carbono do grupo  $\delta^+ \text{O}=\text{C}$  pelo nucleófilo forte, o carbânion. Resulta uma  $\alpha$ -hidroxissulfona que, por facilitar a sua purificação, pode ser esterificada usando cloreto de acetila ou cloreto de benzoíla. Última etapa é uma eliminação e redução via SET (ver p. 572), ao mesmo tempo, usando sódio metálico amalgamado em etanol. O produto final é, com preponderância, o alqueno *trans*.

<sup>82</sup> P. Evans, P. Johnson, R.J.K. Taylor, Eur.J.Org.Chem. **2006**, 1740-54.



Observação: ao utilizar um sulfonilídeo com o enxofre de NOX mais baixo, o caminho da condensação pode tomar uma outra direção, levando a anéis de três membros (reação de *Corey-Chaykovsky*, ver p. 230).

## 2.3 Eliminação $\alpha$

A eliminação  $\beta$  discutida no último capítulo representa uma importante classe de reações de alta versatilidade e valor preparativo, que leva a alquenos e alquinos. Já a eliminação  $\alpha$  (ou seja, eliminação 1,1), onde dois grupos são abandonados do mesmo carbono, pode ser vista como tópico especial ou como reação extraordinária já que o produto é o **carbeno**,  $\text{CH}_2$ . O próprio carbeno e também todos seus derivados,  $\text{CR}_2$ , são espécies bastante instáveis e reativas. Isto se deve ao sexteto de elétrons no carbono que explica tanto sua instabilidade quanto seu caráter eletrofílico (para o melhor entendimento das reações dos carbenos ver sua estrutura eletrônica descrita na p. 205).

### Quando pode-se esperar uma eliminação $\alpha$ ?

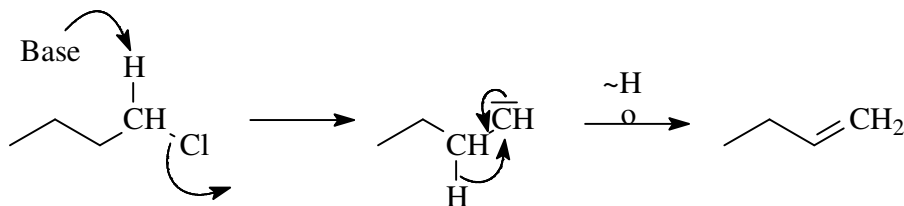
As eliminações  $\alpha$ , em geral, são muito mais endotérmicas do que as eliminações  $\beta$ ; elas ocorrem via mecanismo carbanônico,  $\text{E}_{1\text{CB}}$  (ver p. 133), isto é,  $\text{H}^+$  sai primeiro e depois  $\text{X}^-$ <sup>83</sup>. Uma abstração tanto de hidrogênio quanto do grupo abandonador  $\text{X}^-$  no mesmo carbono pode ocorrer:

- caso o carbono tenha, além do hidrogênio, vizinhos que são fortes retiradores de elétrons;
- caso a base, usada para abstrair o próton, seja muito forte, ao mesmo tempo ser pouco nucleofílica;
- caso não tiver hidrogênios em posição  $\beta$  (este argumento não é imprescindível, mas ajuda à eliminação  $\alpha$ ).

<sup>83</sup> Em alguns substratos há dúvidas se a eliminação de  $\text{H}^+$  e  $\text{X}^-$  realmente ocorre em sequências, do tipo  $\text{E}_{1\text{CB}}$ , ou de modo sincronizado,  $\text{E}_2$ .

Por outro lado, a eliminação  $\alpha$  não tem relevância quando se trabalha em ambiente prótico ou quando a base aplicada for fraca.

O carbeno, uma vez formado, procura estabilização imediata. Caso não haja um substrato na mistura com que possa acoplar-se, a sua estabilização ocorre intramolecularmente. Sendo essa a explicação porque a eliminação  $\alpha$  ficou escondida por muito tempo, atrás da sua "grande irmã", a eliminação  $\beta$ . Como o seguinte exemplo mostra, até o produto final, um alqueno terminal, parece ser o mesmo que se obtém pela eliminação  $\beta$ .



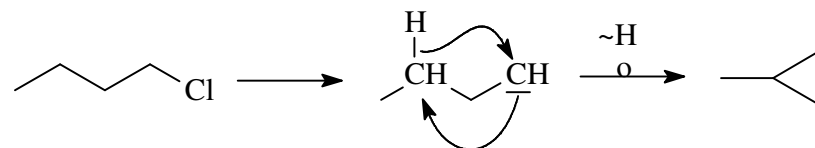
A primeira etapa representa a abstração de um próton e do cloreto, ambos no C1. O produto intermediário é o carbeno, por sua vez um centro reativo devido ao sexteto de elétrons no C1. A falta de elétrons é comparável com carbocátions e também a maneira de estabilizar-se: por rearranjo. Neste exemplo foi um hidreto que mudou do C2 para o C1. O C1, por sua vez, oferece em troca o seu par de elétrons não ligante para o C2, levando finalmente à dupla-ligação.

Embora esta sequência pareça estranha, ela foi comprovada recentemente, com ajuda de marcações isotópicas. Usava-se um substrato deuterado no C1 e outro deuterado no C2, com o seguinte resultado:

- O substrato deuterado em posição 1 forneceu o alqueno mono-deuterado, isto é, perdeu um deutério.
- O substrato deuterado em posição 2 não perdeu seus deutérios.

Somente com experimentos deste tipo se consegue investigar a concorrência entre as eliminações  $\alpha$  e  $\beta$  já que a partir do substrato não marcado os produtos de ambas as eliminações são idênticos e também a cinética é a mesma.

Existe mais um indicativo forte para a existência da eliminação  $\alpha$ . No exemplo acima se observou a produção paralela de ciclopropano, um fato que somente pode ser explicado com um carbeno intermediário:



Os dois caminhos, reação principal e paralela, já esclarecem a altíssima reatividade de carbenos e indicam sua reação preferida, chamada de **inserção** (ver p. 211).

## 2.4 Reações de adição na dupla ligação C=C

As seguintes reações de adição serão discutidas em outros contextos:

- Adição de dienos; cicloadição

A importante classe de adições em carbonos insaturados, que ocorre via ciclo intermediário faz parte das reações eletrocíclicas (ou pericíclicas), detalhadamente discutidas no capítulo 3. Todas essas reações são altamente estereo-específicas, reversíveis e têm uma barreira de ativação baixa, desde que as simetrias dos orbitais moleculares dos reagentes sejam favoráveis.

- Hidroboração/oxidação

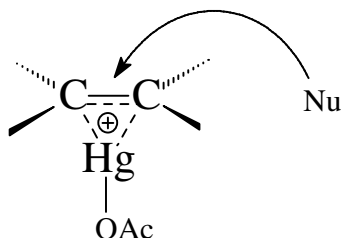
Esta síntese é de grande utilidade preparativa porque fornece alcoóis primários (orientação = *anti-Markovnikov*), a partir de olefinas. Ela envolve duas etapas: a adição do borano na dupla-ligação e a decomposição oxidativa do composto organoborano. A sequência reacional será discutida no cap. 10.2.1.

### 2.4.1 Hidroximercuração

Em analogia à hidroboração-oxidação a hidroximercuração também é uma síntese em duas etapas operacionais: a primeira etapa envolve a complexação da olefina no mercúrio e a reação com o nucleófilo OH<sup>-</sup>; a segunda etapa é uma degradação redutiva do complexo organo-mercúrio<sup>84</sup>.

Ambas as sínteses, hidroboração e hidroximercuração, representam os mais importantes métodos preparativos para adicionar água em alquenos. A hidratação direta ao tratar alquenos com água, por outro lado, é uma reação que requer condições extremas (altas pressões e altas temperaturas, onde os dois reagentes alqueno e água se tornam compatíveis). Este caminho então está restrito à síntese industrial, de alcoóis de estruturas simples. Em laboratório, no entanto, usa-se de preferência um reagente hidroxilante proveniente de um metal pesado que permite a execução sob condições bem mais suaves.

O acetato de Hg(II), em ambiente aquoso, reage neste sentido com alquenos, percorrendo o complexo intermediário, cíclico e catiônico, chamado de "complexo mercurônio". Do ponto de vista do metal pode-se afirmar que ganhou um ligante e formou-se um complexo  $\pi$  (isto é, o alqueno funciona como ligante bidentado, sendo sua orientação perpendicular ao eixo metal-ligante).



Cátion mercurônio

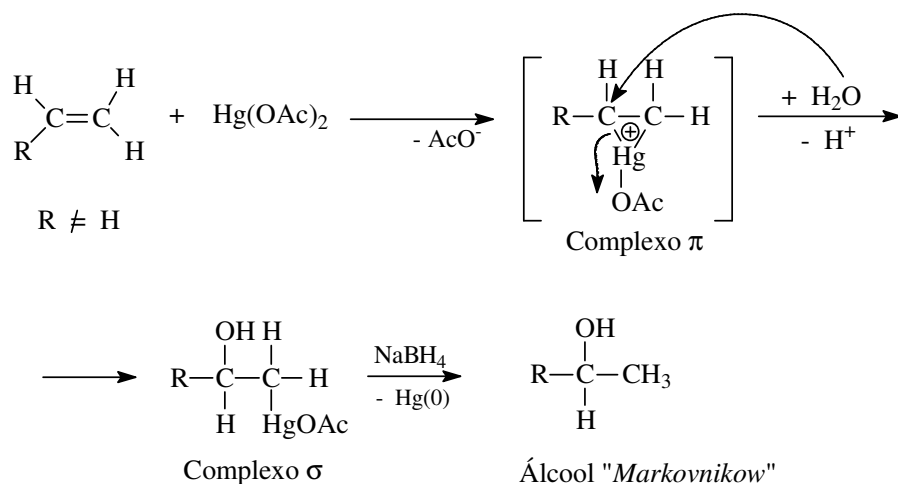
#### Aspectos mecanísticos da hidroximercuração/redução:

<sup>84</sup> R.C.Larock, Solvomercuration/demercuration reactions in organic synthesis, Springer Berlin 1986

O nucleófilo presente no meio,  $\text{H}_2\text{O}$  ou  $\text{OH}^-$ , aproxima-se ao cátion mercurônio, pelo lado oposto do mercúrio, conforme o esquema acima. A questão é: o nucleófilo tem uma preferência, com quais dos carbonos vai se ligar? A resposta é sim: como a carga positiva do complexo cíclico se estabiliza preferencialmente no carbono mais substituído, então a hidroxilação ocorre neste mesmo carbono, isto é no sentido predito por *Markovnikow* (1870). Nesta fase o complexo  $\pi$  com  $\text{Hg(II)}$  se abre, formando um novo complexo organo-mercúrio de ligação simples, um complexo  $\sigma$ .

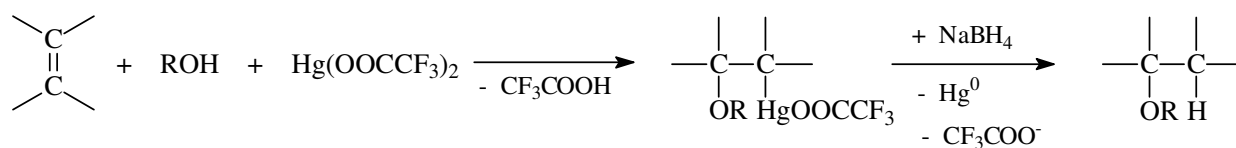
A última etapa da síntese envolve a decomposição redutiva do composto organo-mercúrio hidroxilado. Esta etapa (que ocorre via SET, ver p. 417) não interfere mais no grupo hidroxila, mas afeta exclusivamente o metal pesado que está sendo reduzido para  $\text{Hg}^0$ . A ligação carbono-mercúrio quebra e abre caminho para a entrada do hidreto, um ótimo nucleófilo, fornecido pelo  $\text{NaBH}_4$ .

O seguinte esquema ilustra a formação do complexo metálico e sua degradação redutiva, num substrato linear com dupla-ligação em posição final (isto é, (1)-*n*-alqueno). Nota-se que o único produto é o álcool secundário, com grupo hidroxila no carbono 2:



Os rendimentos da hidroximercuração/redução são geralmente satisfatórios. A desvantagem é o consumo estequiométrico do sal de  $\text{Hg(II)}$ , sendo um metal pesado e portanto de reciclagem particularmente problemática.

Uma variação da hidroximercuração é a alcoximercuração que funciona na presença de um álcool e um sal de  $\text{Hg(II)}$ . No sentido da orientação de *Markovnikow*, o carbono mais substituído do substrato é alcoxilado, enquanto que o carbono menos substituído acomoda o metal. A remoção do metal pode ser efetuada ao oferecer o bom nucleófilo hidreto, por sua vez introduzido pelo borohidreto de sódio,  $\text{NaBH}_4$ .



Ao compararmos o substrato com o produto final, podemos afirmar que um carbono foi oxidado e outro reduzido. Como isso acontece na mesma molécula, este tipo de oxido-redução representa um desproporcionamento.

#### Atenção:

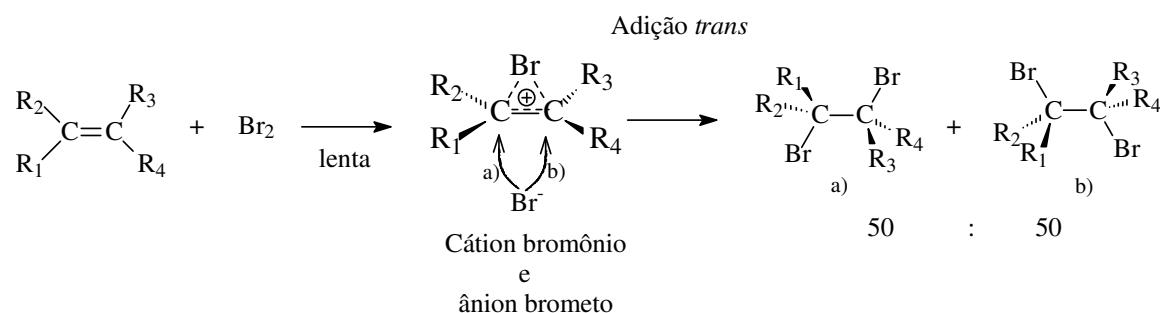
Caso o substrato possuir hidrogênio(s) em posição alílica, a adição do grupo hidróxido (ou alcóxido) pode ocorrer em posição alílica, também (ver p. 615)!

### 2.4.2 Adição de halogênios

A halogenação de duplas ligações que fazem parte de sistemas aromáticos (p. 285), requer da ativação prévia por um catalisador ácido de *Lewis*, como vai ser explicado detalhadamente no cap. 4. O ácido de *Lewis* polariza a molécula do halogênio e gera o eletrófilo “X<sup>+</sup>” que consegue atacar o anel aromático, por sua vez rico em elétrons  $\pi$ . Esta ativação é desnecessária no caso de olefinas com duplas-ligações C=C isoladas. O halogênio puro, seja em fase gasosa ou dissolvido em água, consegue reagir com a dupla-ligação em velocidades geralmente bastante altas.

O bromo é o halogênio de reatividade intermediária, entre o cloro e o iodo. Ele reage facilmente, mas não de forma excessivamente exotérmica, com o substrato insaturado. Sendo assim, a bromação fica bem específica, uma reação bastante usada no trabalho preparativo e mais ainda com finalidade de análise. Ao sacudir uma amostra orgânica com água de bromo, a descoloração imediata da fase aquosa serve como teste qualitativo para alquenos ("prova de *Baeyer*").

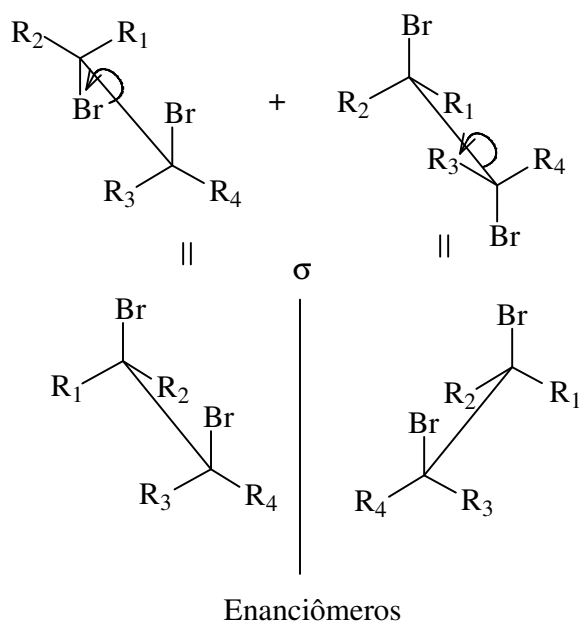
Deve-se ressaltar que o único produto, sob as condições aplicadas, é o da adição, enquanto o produto da substituição alílica não se forma em quantidades apreciáveis. Isto pode ser diferente ao efetuar a halogenação sob condições que promovem um mecanismo radicalar (luz, calor, solvente apolar; ver p. 68). A execução da bromação em meio polar, por outro lado, claramente sustenta um mecanismo iônico.



Na primeira etapa, que é a mais lenta, forma-se um composto intermediário cíclico e carregado positivamente: o cátion bromônio. Não é possível estabilizar ou até isolar este íon, mas existem adições parecidas a esta onde o composto cíclico realmente é estável. A adição de oxigênio eletrofílico, por exemplo, leva a um epóxido que pode ser isolado, purificado e armazenado por curto tempo (ver p. 215).

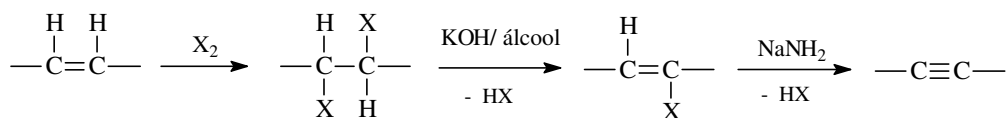
Em toda analogia aos epóxidos, o cátion bromônio é atacado numa segunda etapa pelo ânion brometo. Isto sempre ocorre pelo lado de trás, ou seja, do lado oposto do primeiro átomo de bromo. Portanto, a entrada dos dois átomos de bromo é uma **adição *trans***. Por

não se saber em qual dos dois carbonos o ânion brometo vai se ligar, esta adição quase sempre produz uma mistura racêmica. Este fato fica mais evidente quando os dois produtos possíveis foram virados, tomando as conformações *cis*:



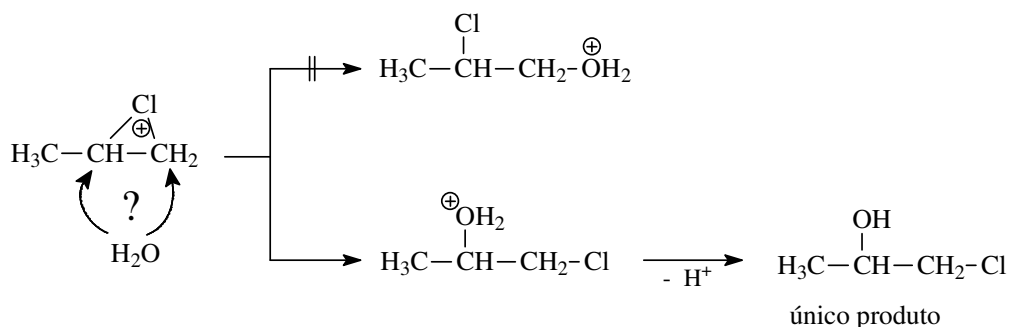
#### Aplicação preparativa:

A adição de halogênios em alquenos, formando o dihaleto vicinal, representa a primeira etapa da síntese de alquinos por dupla eliminação de HX (ver também p. 147). Note que a terceira etapa desta síntese requer uma base bastante forte, para eliminar a segunda molécula de HX. Essa necessidade se explica pela maior eletronegatividade do carbono  $sp^2$  (em comparação ao carbono  $sp^3$ ), o que dificulta sua desprotonação.



Ao aplicar o halogênio em solução aquosa diluída, o rendimento em produto di-halogenado pode ser baixo. Sob certas condições é produzido um outro produto principal, chamado haloidrina. A partir de propeno e água de cloro, por exemplo, se obtém o 1-cloro-2-propanol. A regioseletividade dos grupos Cl e OH é surpreendentemente alta: o cloro fica exclusivamente no carbono menos substituído. Visto o mecanismo que ocorre via íon clorônio, formado na primeira etapa. Este cátion reage na segunda etapa com o fraco nucleófilo água, conforme predita pela regra de *Markovnikov*. Esta segunda etapa é decisiva para a cinética da reação. Pode ser postulado um complexo ativado onde a abertura do clorônio cíclico já é bastante sucedido (de acordo com o postulado de *Hammond*, ver p. 64), deixando a carga positiva no carbono mais substituído. Consequentemente, o grupo -OH fica no interior e -Cl na extremidade da molécula.



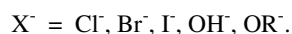
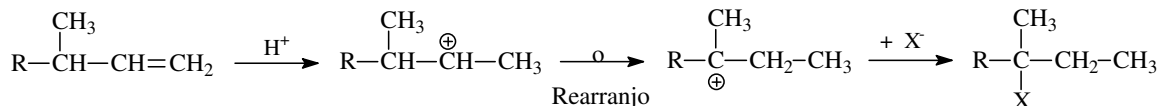


### 2.4.3 Adição iônica de HX

Já um ácido halogenídrico, HX, adiciona-se à dupla ligação com menos facilidade do que o halogênio  $X_2$ . Na primeira etapa ocorre o ataque eletrofílico da dupla ligação pelo  $H^+$ . Forma-se um carbocátion, com todas as suas consequências (rearranjos de *Wagner-Meerwein*, ver p. 16). Somente na segunda etapa entra o contra-íon,  $X^-$ . Por isso se forma sempre o aduto halogenado no carbono mais substituído. Isto é conforme a regra de *Markovnikov*.

Através de mecanismos semelhantes à adição de hidro-halogênio podem ser adicionados também água e até alcoóis na dupla-ligação, como já foi mencionado na discussão da hidroximercuração (p. 153). Todas essas reações são induzidas pelo ataque de  $H^+$ , ou seja, são catalisados especificamente por ácidos de *Brønsted*.

#### Exemplo:



E como também mencionado na p. 153, nenhuma destas adições "diretas" na dupla ligação  $C=C$  são sínteses de fácil execução, porque requerem condições mais drásticas, para vencer a repelência inerente entre o alqueno (apolar) e o reagente a ser adicionado (polar).

Caso a dupla-ligação  $C=C$  estiver em conjugação com um grupo carbonila ("sistema *Michael*", ver p. 503), o mecanismo da adição de HX é diferente ao do apresentado aqui.

### 2.4.4 Dimerização, oligomerização e polimerização de alquenos

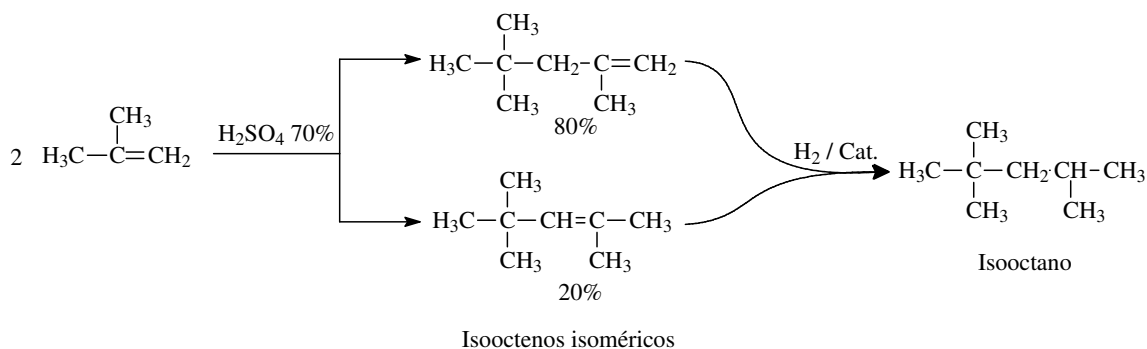
As reações dos alquenos de dupla-ligação isolada, com si mesmo, são apresentadas a seguir. Excepcionalmente, sejam organizadas pelo crescente tamanho do produto (a custo da ordem pelos mecanismos).

#### Dimerização de olefinas iniciada por ácidos de Brønsted

Um processo de beneficiamento petroquímico é a dimerização de olefinas, com finalidade de dobrar o peso molecular dos componentes muito "leves", quer dizer muito voláteis ou

até gasosos. O produto é um combustível líquido de alto "índice de octano"<sup>85</sup>, largamente conhecido como gasolina comum. O mecanismo é em toda analogia à polimerização catiônica descrita na p. 160.

O substrato em maiores toneladas é o isobutileno,  $(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}=\text{CH}_2$ , que se obtém da fração C4 do processo de craqueamento do petróleo (ver p. 72). Em nível técnico este gás é introduzido em um tanque com ácido sulfúrico de 70% (30 °C), onde se dissolve em forma do sulfato de *t*-butila. Depois é levado ao reator tubular onde, junto com isobutileno em excesso, é submetido a pressão e temperatura elevadas (>100 °C) por curto tempo. Sob estas condições resultam principalmente os *iso*-octenos, enquanto a taxa de trimeros e outros alquenos fica bastante baixa. A fração desejada é separada continuamente do reator por destilação fracionada (= "retificação"), num rendimento de 75%. Segue uma etapa de hidrogenação catalítica que leva ao *iso*-octano (ver p. 567) cujo índice de octano fica entre 92 e 97. Seu destino principal é a aditivação de querosene para aviação, mas também para aumentar a qualidade da gasolina de carros, já que as exigências ao combustível são cada vez mais altas, devido às elevadas rotações e compressões em motores modernos.



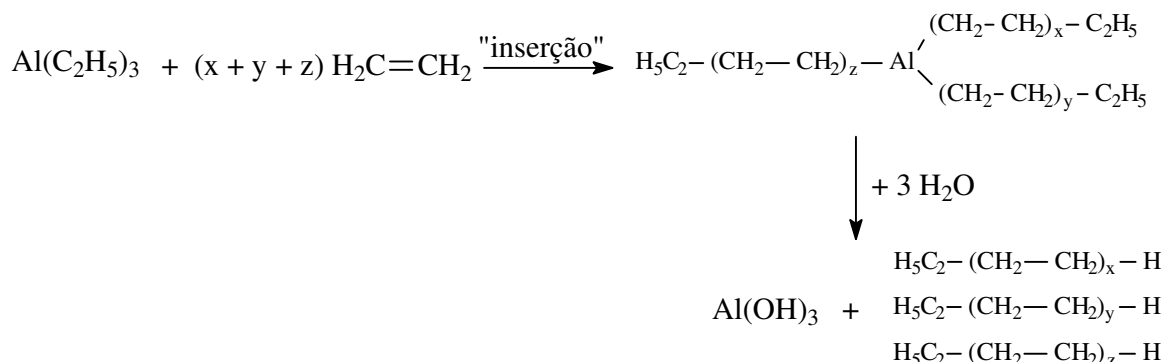
Uma tendência nova é a conversão do isobutileno num catalisador de contato ácido em forma de trocador de cátions, onde a purificação dos di e trimeros fica bem mais confortável.

Um acesso alternativo ao *iso*-octano representa o processo de "Reforming", descrito na p. 174.

#### Oligomerização de etileno, catalisada por organometálicos

Um papel especial na química das olefinas têm os compostos de triálquil-alumínio. O etileno, quando submetido a trietilalumínio a 100 °C e cerca de 100 bar (10 MPa), é inserido na ligação Al-C. O resultado a partir de  $\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ , é um organometálico sólido com cadeias hidrocarbônicas alongadas:

<sup>85</sup> O "índice de octano" foi introduzido em 1927 como critério de qualidade de combustíveis, avaliando sua resistência contra ignições precoces que podem prejudicar o motor. O *n*-heptano que é um combustível especialmente mau controlável, ganhou o número 0, enquanto o iso-octano ganhou o valor 100 por ser especialmente bem controlável. O "índice de octano" de um combustível se determina então em testes comparativos: aplicam-se *n*-heptano e iso-octano em diferentes proporções, até achar aquela mistura que se compõe igual ao novo combustível em teste. Ao longo do tempo foram desenvolvidos combustíveis aditivados, superiores ao próprio iso-octano, logo com "índice de octano" > 100.

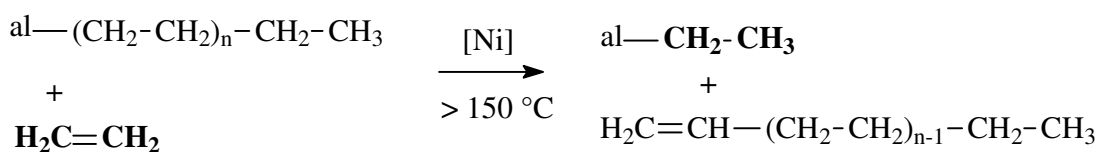


A hidrólise cuidadosa (perigo de incêndio!) deste complexo fornece, em dependência do número das entidades etilênicas  $x$ ,  $y$  e  $z$ , uma mistura de parafinas com pontos de fusão elevados. São usados como aditivos em lubrificantes, entre outros. Um contato do triálquilalumínio com oxigênio do ar leva igualmente a uma reação violenta que deve ser feita sob controle rigoroso, o que diz respeito à dosagem dosagem do  $\text{O}_2$  e também à temperatura da mistura. Se não o equipamento pega fogo. Os produtos deste tratamento - após a degradação hidrolítica dos peróxidos intermediários - são os alcoóis primários a partir dos grupos R e, em analogia à hidrólise descrita acima,  $\text{Al}(\text{OH})_3$  a partir da parte metálica. Podemos afirmar, para ambas maneiras de degradação do  $\text{AlR}_3$ , que é a alta estabilidade e exotermia da ligação Al-O que tora essas reações tão sensíveis e violentas.

Claramente, esta síntese é muito relacionada à polimerização coordenativa descrita na p. 162 em diante. Também foi desenvolvida nos mesmos laboratórios, de *K. Ziegler* em Mülheim, Alemanha, logo antes das famosas produções de PE-HD e do PP estereorregular. Igual a estas entrou na história da química industrial, como "síntese de olefinas de Mülheim" (em alemão: "Aufbau-Reaktion" = reação de montagem).

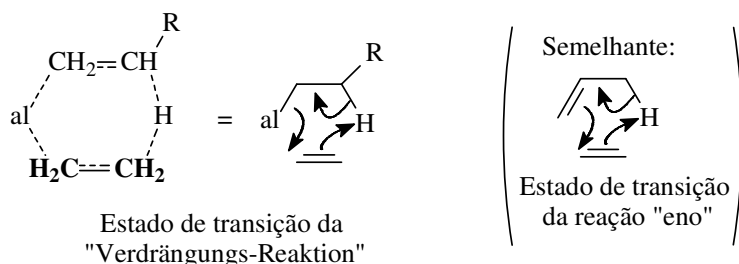
A inserção da olefina não é uma síntese muito "limpa", porque é acompanhada por uma reação de deslocamento (em alemão: "Verdrängungs-Reaktion"). Realmente, o etileno é apto de deslocar o grupo alquila da esfera coordenativa do metal (no esquema a seguir seja  $\text{al} = 1/3 \text{ Al}$ ). Especialmente a temperaturas mais altas e na presença dos metais Ni, Co ou Pt se observa o seguinte padrão:

#### "Verdrängungs-Reaktion"



Mecanismo:

Essa reação de troca de alquenos é facilitada porque podemos formular um estado de transição cíclico de 6 membros (compare o dito na reação "eno", p. 275).



Estes 1-monoolefinas (1-buteno, 1-hexeno, 1-octeno, 1-deceno...) são bastante procurados no mercado, porque servem, entre outros, como monômeros para polietilenos com estrutura de pente (PE-LLD; do inglês: **linear low density polyethylene**) e oligômeros com excelentes qualidades lubrificantes.

Ao usar um co-catalisador de metal de transição, finalmente, o efeito catalítico do alumínio multiplica-se e a "Aufbau-Reaktion" torna-se uma verdadeira polimerização - que será apresentado na p. 162 em diante.

### Polimerização catiônica de olefinas

A polimerização catiônica representa somente um de quatro métodos de polimerizar uma olefina; os outros são a polimerização radicalar (ver p. 73), coordenativa (catalisadores de *Ziegler*, ver a seguir) e aniônica. Todos eles (menos a aniônica) são de grande importância industrial, enquanto a polimerização aniônica serve para produzir polímeros especiais, devido à sua particularidade de produzir massas poliméricas bem definidas e de distribuição estreita <sup>86</sup>.

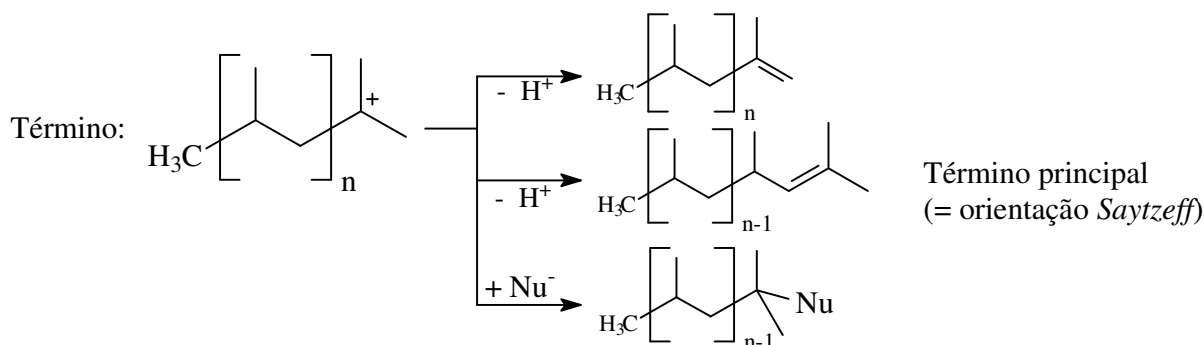
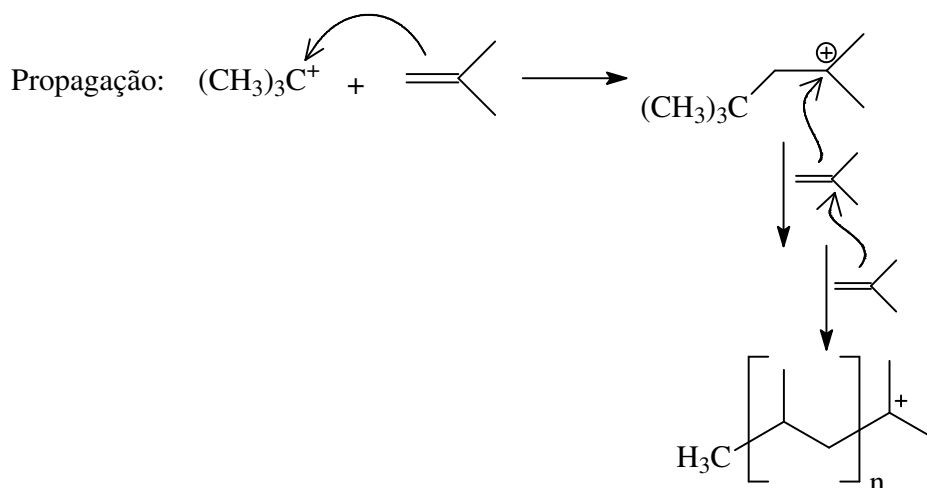
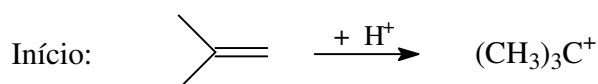
O ataque de um ácido mineral forte num alqueno pode levar à formação intermediária de um carbocátion, como foi visto acima, na adição de H-X. Na ausência de outras espécies com pares de elétrons livres (= bases de *Lewis*), este carbocátion ataca a dupla ligação C=C de uma outra molécula de alqueno. O resultado será uma dimerização, trimerização e finalmente uma polimerização, pois o centro catiônico não desaparece após a adição, mas continua na parte etilênica acrescentada ao substrato. A porcentagem com que estes produtos se formam depende das condições reacionais aplicadas. Quando o propósito é produzir um polímero de alta massa, deve-se:

- manter alta pureza do monômero
- assegurar a ausência de nucleófilos
- usar um iniciador ácido de *Lewis* (p.ex. BF<sub>3</sub>)
- aplicar quantidades catalíticas (isto significa: quantidade pequena e bem controlada) de água, pois somente no início de cada cadeia polimérica se precisa de um próton (= ácido de Brønsted).

<sup>86</sup> M. Szwarc, M. van Beylen, *Ionic Polymerization and Living Polymers*, Chapman & Hall New York **1993**. H.L.Hsieh, R.P.Quirk, *Anionic Polymerization - Principles and Practical Applications*, M.Dekker, New York **1996**. Compare também: Catálise por Transferência de Grupos "GTP", na p. **Erro! Indicador não definido.**

O sucesso da polimerização catiônica também depende da estrutura molecular do monômero <sup>87</sup>. Polimerizações de relevância prática que ocorrem via inicialização catiônica precisam de um alqueno rico em elétrons. Esta condição certamente satisfaz o estireno, Ph-CH=CH<sub>2</sub> e o viniléter, RO-CH=CH<sub>2</sub> cujos grupos funcionais fornecem elétrons pelo efeito +M (ver p. 307). Também rico em elétrons é o isobuteno devido ao efeito +I dos grupos metilas (ver p. 42) que fornece o poliisobutileno, um polímero borrachoso com altas massas moleculares.

As três etapas reacionais mais importantes sejam ilustradas a seguir, no exemplo do isobutileno.



Nota-se que o acréscimo de algum nucleófilo também leva ao término da cadeia cinética - ao mesmo tempo o final da cadeia polimérica fica funcionalizada pelo grupo Nu (última opção de término, no esquema acima). Na maioria dos casos este nucleófilo é simplesmente água, daí se obtém um macro-álcool.

As unidades de isobutileno se adicionam ao cátion - independente da sua massa molecular - com alta estereoregularidade de tal forma que o novo carbocátion sempre seja terciário. Já

<sup>87</sup> J.P.Kennedy, B.Iván, Designed Polymers by Carbocationic Macromolecular Engineering - Theory and Practice, Hanser, Munich 1992

uma adição virada de um monômero produziria um carbocátion primário que seria, conforme a discutida estabilidade de carbocátions (p. 47), energeticamente desvantajoso. A consequência para o poliisobutileno é uma estrutura altamente regular, cabeça-cauda-cabeça-cauda-...

Aqueles alquenos  $R-CH=CH_2$  onde o grupo R é retirador de elétrons, não podem ser polimerizados via iniciação catiônica.

Tabela 11. Escolha do iniciador conforme o substituinte em monômeros vinílicos.

Monômero	Sistema iniciador		
	Radicalar	Aniônico	Cátionico
Etileno, $H_2C=CH_2$	+	-	+
1,1'-Dialquilolefina, $H_2C=CR_1R_2$	-	-	+
Vinileter, $H_2C=CH-O-R$	-	-	+
Haleto de vinila, $H_2C=CH-X$	+	-	-
Vinilester, $H_2C=CH-O-CO-R$	+	-	-
Éster metacrílico, $H_2C=C(CH_3)COOR$	+	+	-
Acrilonitrila, $H_2C=CH-CN$	+	+	-
Estireno, $H_2C=CH-Ph$	+	+	+
1,3-Butadieno, $H_2C=CH-CH=CH_2$	+	+	+

#### Polimerização coordenativa de olefinas; catalisadores de Ziegler-Natta

A polimerização coordenativa<sup>88</sup> engloba hoje cerca de 80% em peso de todos os plásticos orgânicos produzidos mundialmente. Visto que a produção total dos plásticos é em torno de 100 milhões de m<sup>3</sup> que é igual ao volume do aço, e o valor agregado dos plásticos de consumo (inglês: commodities) é em torno de 5 R\$.kg<sup>-1</sup> ou 5000 R\$.m<sup>-3</sup>, obtemos então uma noção da importância econômica desta síntese.

#### Composição dos catalisadores de Ziegler

O catalisador clássico de Ziegler<sup>89</sup> é uma combinação de  $Al(C_2H_5)_3$  e  $TiCl_4$ . A história deste sistema começou acidentalmente. Um laboratorista de Ziegler acabou não limpar um balão, deixando restos de sal de níquel. No dia seguinte Ziegler fez uma experiência da sua "Aufbau-Reaktion", querendo sintetizar alquenos de tamanho na ordem de 20 carbonos. Mas o que obteve foi uma massa de aparência de parafina. Analisou e achou massas muito mais elevadas do que planejava. Logo depois descobriu a causa e, em vez de chingar o laboratorista, ele começou investigar o efeito de outros metais de transição, nesta polimerização.

A desvantagem principal - provavelmente também a explicação por sua descoberta relativamente tarde - é a ignição espontânea da organila de alumínio no ar ou na presença

<sup>88</sup> Discussão detalhada em H.G.Elias, Macromolecules, Vol. 1, VCH Weinheim 1999.

<sup>89</sup> Karl Ziegler do Instituto Max Planck em Mülheim, Alemanha, foi homenageado por sua descoberta com o prêmio Nobel em 1963, junto com Giulio Natta (Milano, Itália) que desenvolveu a polimerização estereoregular do propileno.

de umidade (compare p. 170). Todos os processos de polimerização com catalisadores de *Ziegler* requerem, portanto, uma atmosfera rigorosamente inerte e seca ( $N_2$  ou Ar).

Em geral, o catalisador consiste de dois complexos de diferentes metais: um organometálico com um metal representativo dos grupos I a III (hoje: grupos 1, 2 e 13) e um haleto, oxocloreto ou éster de um metal de transição dos grupos IV a VIII (hoje: grupos 4 a 10). A maioria destes sistemas forma catalisadores heterogêneos, isto é, cristais insolúveis onde a atividade catalítica se restringe à superfície e às geometrias específicas de certos sítios da grade cristalina. Uma pequena seleção dos milhares de sistemas possíveis é representada na tabela a seguir.

Tabela 12. Combinações típicas de catalisador e co-catalisador de Ziegler-Natta<sup>90</sup>

Catalisador de metal de transição	Alquila ou arila de metal representativo
$TiCl_4$ ; $TiBr_3$	$Al(C_2H_5)_3$ (sistema clássico de Ziegler)
$TiCl_3$ ; $VCl_3$	$(C_2H_5)_2AlCl$
$VCl_4$ ; $(C_2H_5)_2TiCl_2$	$(C_2H_5)AlCl_2$
$Acac_3V$ *	$(i-C_4H_9)_3Al$
$(i-OC_4H_9)_4Ti$	$(C_2H_5)_2Be$
$Ti(OH)_4$ ; $VOCl_3$	$(C_2H_5)_2Mg$
$MoCl_3$ ; $CrCl_3$	$(C_4H_9)Li$
$ZrCl_4$	$(C_2H_5)_2Zn$
$CuCl$	$(C_2H_5)_4Pb$
$WCl_6$	$(Ph_2N)_3Al$
$MnCl_2$	$PhMgBr$
$NiO$	$(C_2H_5)_4AlLi$

\*  $Acac$  = Acetilacetato,  $H_3C-CO-CH_2-CO-CH_3$ .

Hoje se conhece um sistema metálico específico e aperfeiçoado, para cada monômero ou mistura de monômeros olefínicos (= vinílicos). Seguem alguns sistemas catalíticos atualmente utilizados na produção de polímeros vinílicos.

<sup>90</sup> de J.M.G. Cowie, *Polymers: Chemistry & Physics of modern materials*, Chapman & Hall, New York 1991

Tabela 13. Sistemas catalíticas de alta eficiência e especificidade, para a poli-inserção de 1-olefinas.

Polímero (Commodities)	Monômero(s)	Sistemas catalíticos (inventores)
PE-HD (termoplástico)	etileno	Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub> parc.reduzido [SiO <sub>2</sub> ] (Phillips) TiCl <sub>3</sub> + (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> AlCl + donor (Montedison) TiCl <sub>4</sub> + (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> Al + MgCl <sub>2</sub> + donor (Spheripol)
PE-LLD * (termoplástico)	etileno + 1-buteno etileno + 1-olefina	TiCl <sub>4</sub> + Mg/Al (processo Isopar, Dow) metalloceno + metilaluminoxano (processo Inside, Dow)
EPDM ** (elastômero)	etileno + propeno + butadieno	VCl <sub>4</sub> + R <sub>2</sub> AlCl
BR *** (elastômero)	1,3-butadieno	TiI <sub>4</sub> + R <sub>3</sub> Al Co(OOCR <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> + R <sub>3</sub> Al <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>
PCP (termoplástico)	ciclopenteno	WCl <sub>6</sub> + R <sub>3</sub> Al + C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH

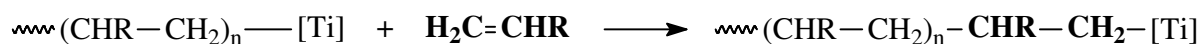
\* Linear Low Density Polyethylene = polietileno linear e de baixa densidade

\*\* Ethylene Propylene Diene Copolymer

\*\*\* Butadiene Rubber = borracha de polibutadieno

### Estrutura do catalisador de Ziegler

A natureza heterogênea do catalisador de Ziegler representa um obstáculo enorme para qualquer estudo sistemático da composição e geometria do centro reativo e da relação entre composição, modo de preparo e eficácia do sistema catalítico. Simplesmente faltam informações detalhadas da superfície do cristal (o interior, logicamente, não contribui à atividade catalítica). Em geral se observa: maiores os cristais, mais perfeita a estereoregularidade do polímero produzido. Mais fina a dispersão (= grande parte amorfa), menos regularidade no produto polimérico. Já foi apresentado um número respeitável de mecanismos, cada um com pontos fracos ou que permite conclusões ambíguas sobre o produto. Largo consenso tem-se, porém, na etapa de inserção do monômero olefínico, na ligação carbono-metal da qual esse carbono sai como novo elo da cadeia polimérica em crescimento. Sendo assim, a cadeia não cresce na posição final (como é o caso nas polimerizações radicalar, catiônica e aniônica), mas em penúltima posição:



Assim se formou a expressão "**poli-inserção**" que abrange as seguintes técnicas:

- polimerizações de olefinas e dienos na superfície de organilas de metais de transição chamadas de catalisadores de Ziegler-Natta<sup>91</sup>.

<sup>91</sup> G.Fink, R.Mülhaupt, H.H.Brintzinger, Ziegler catalysts. Recent scientific innovations and technological improvements, Springer Berlin 1995.



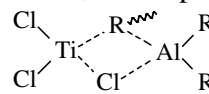
- polimerizações na esfera de metallocenos <sup>92</sup> e arilas de metais de transição,  $RR'C-CH_2-M(Ar)_{1-2}$ ; estes representam a 3ª geração dos catalisadores de *Ziegler-Natta* que funcionam em fase homogênea e são altamente estereoespecíficos.
- polimerizações de metatase <sup>93</sup> (ver p. 170);
- polimerizações de transferência de grupos <sup>94</sup> (ver p. 745);
- as polimerizações enzimáticas <sup>95</sup> (inclusive a produção da borracha natural, poli-*cis*-isopreno, ver p. 180).

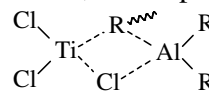
A inserção da nova unidade monomérica ocorre de maneira altamente regiosseletiva, cabeça-cauda-cabeça-cauda. Ao empregar um catalisador de esfera coordenativa proquiral (em analogia à síntese descrita na p. 227), os grupos R se posicionam de maneira controlada, sejam todos com a mesma configuração (polímero = ...*RRRR*.... ou ...*SSSS*....) ou sejam estritamente alternando com as configurações dos grupos R vizinhos (polímero = ...*RSRSRS*....) <sup>96</sup>. No primeiro caso se tem um polímero **isotático**, no segundo caso **sindiotático**. Ambos representam materiais avançados, com altos módulos e bastante procurados na engenharia.

#### Mecanismo da poli-inserção coordenativa

##### a) Ativação do centro catalítico.

A teoria mais consistente, provavelmente, é de *Cossee* e *Arلمان* que postularam a formação de um centro monometálico de atividade catalítica. Em vez deste, o complexo bimetálico,



originalmente proposto por *Natta* que envolve a estrutura , não achou a mesma aceitação.

Essencial é que a polirreação ocorre na esfera de orbitais *d* do metal de transição (Ti). Em geral, o complexo somente é ativo quando uma posição do campo cristalino do Ti estiver vaga (símbolo  $\square$ ) e uma outra posição for ocupada por um ligante alquila. O co-catalisador,  $AlR_3$ , somente serve para a pré-ativação do catalisador principal. O esquema a seguir mostra a ativação do catalisador de titânio por alumínio-trietila. Como catalisador principal pode ser considerado o  $\alpha-TiCl_3$ , com o Ti de coordenação octaédrica.

<sup>92</sup> W.Kaminsky, New polymers by metallocene catalysis (feature article), *Macromol. Chem. Phys.* **197**, 3907 (1996)

<sup>93</sup> D.S.Breslow, Methatesis polymerization, *Progr.Polym.Sci.* **18/6**, 1141 (1993);

Y.Imamoglu, Methatesis polymerization of olefins and polymerization of alkynes, Kluwer, Dordrecht 1998;

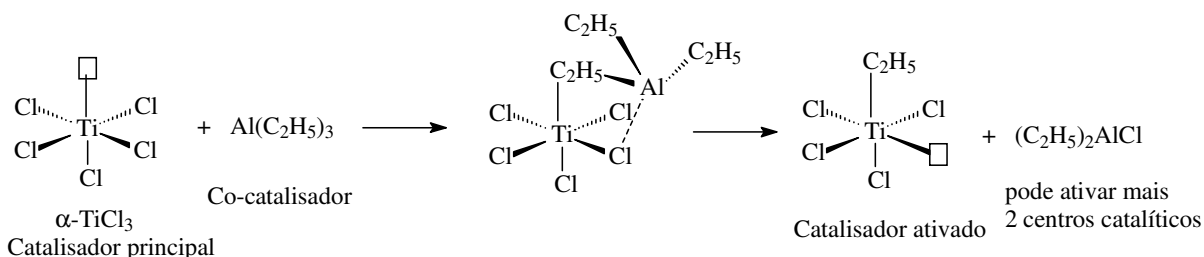
V.Dragutan, A.T.Balaban, M.Dimonie, Olefin methatesis and ring-opening polymerization of cyclo-olefins, Editura Academiei, Bukarest 1985; Wiley, London (2ª ed.) 1985;

A.J.Amass, Methatesis polymerization: chemistry, em G.Allan, J.C.Bevington (Ed.), *Comprehensive Polymer Science* **4**, 109 (1989).

<sup>94</sup> R.A.Haggard, S.N.Lewis, Methacrylate oligomers via alkoxide-initiated polymerizations, *Progr. Org. Coatings* **12**, 1 (1984)

<sup>95</sup> K.H.Ebert, G.Schenk, Mechanism of biopolymer growth: the formation of dextran and levan, *Adv. Enzymol.* **30**, 179 (1968)

<sup>96</sup> J.A. Ewen, R.L. Jones, A. Razavi, J.P. Ferrara, *J.Am.Chem.Soc.* **110**, 6255 (1988)



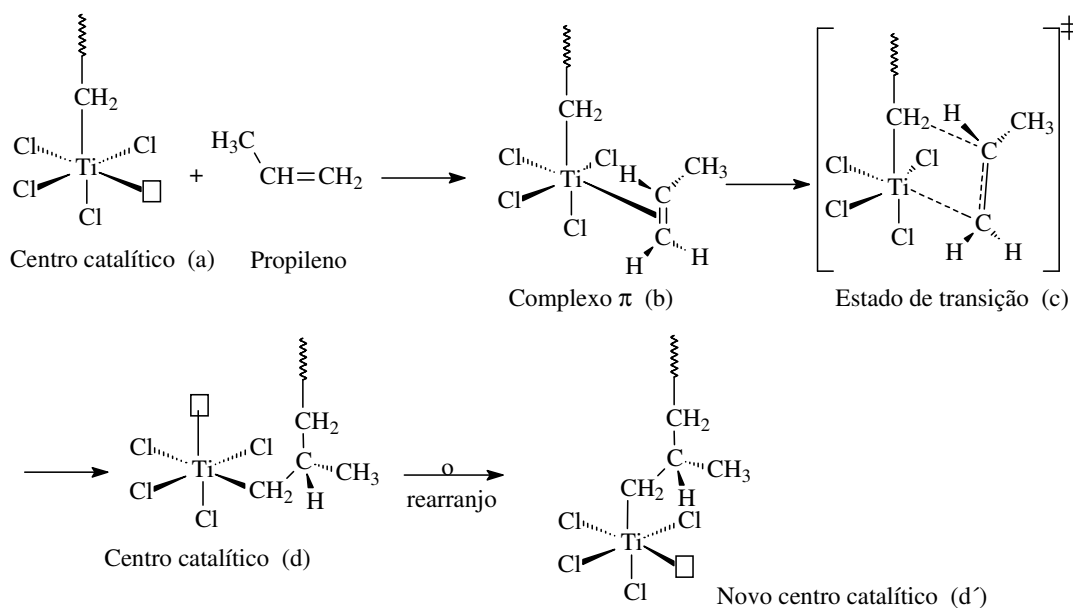
A qualidade e o número de doadores de elétrons ao redor do Ti (ele mesmo é um ácido de *Lewis*) determina o grau de desativação do complexo catalítico e com isso o grau da sua seletividade. Lembre-se que reatividade baixa sempre causa seletividade alta. A estabilidade da ligação Ti-carbono é alta em complexos pobres em elétrons e baixa em complexos ricos em elétrons (ver monografia indicada na nota de rodapé 282, na p. 425). Os dois extremos são adversários para o bom funcionamento da poli-inserção já que a ligação metal-carbono (proveniente da cadeia polimérica em crescimento) tem que ser aberta com certa facilidade para inserir o novo elo. O mesmo vale para a posição “□” que se torna cataliticamente inativa quando o complexo  $\pi$  de Ti-monômero seja uma ligação muito estável ou muito fraca. Somente um balanceamento cuidadoso, através da escolha dos ligantes X e das demais condições termodinâmicas (temperatura, pressão do monômero gasoso e as demais concentrações na mistura), garante a reversibilidade da formação da ligação metal-carbono e possibilita a repetição do ciclo catalítico.

#### b) O ciclo catalítico da poli-inserção.

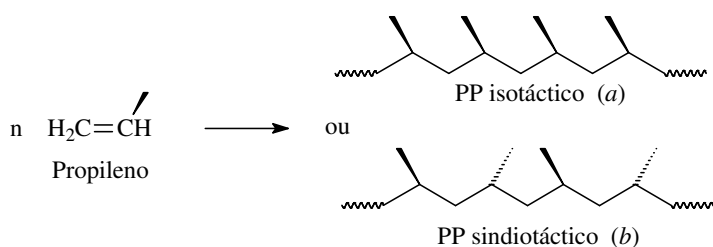
Após o preparo do catalisador ativo, a polirreação pode começar quando o monômero (em geral uma 1-olefina) se aproxima à posição vaga do complexo. A energia de ativação desta "propagação da cadeia" fica acima a da polimerização radicalar, mas abaixo a da policondensação<sup>97</sup>. Como pode ser visto na etapa central (c  $\rightarrow$  d) no esquema a seguir, o monômero é inserido entre a ligação Ti-alkila. Portanto, esta polirreação é chamada de **poli-inserção**.

<sup>97</sup> Sob muitos aspectos cinéticos - velocidade global da propagação, ausência de reações de término, possibilidade de construir copolímeros em bloco - a polirreação de *Ziegler* tem semelhança com a polimerização aniônica, também chamada de "polimerização viva".

Leia sobre a última: *M.Szwarc, M.van Beylen*, Ionic polymerizations and living polymers, Chapman & Hall, New York 1993; *H.L Hsieh, R.P.Quirk*, Anionic polymerization. Principles and practical applications. Dekker New York 1996.



Na primeira etapa o monômero (aqui o propileno) aproxima-se ao Ti, formando um complexo  $\pi$  (quer dizer, há interação ligante entre os elétrons  $\pi$  do propileno e o orbital  $d_{x^2-y^2}$  do metal). Isto acontece de maneira que o grupo  $-\text{CH}_3$  do monômero é posicionado para cima e para trás, isto é, fora do cristal, por ter mais espaço livre. Assim, resulta o complexo  $\pi$  de menor energia interna. Afinal, é a vantagem energética desta conformação que causa a alta estereo-regularidade do produto polimérico, aqui o PP (= **polipropileno**).



Através do estado de transição cíclico (c) a ligação  $\pi$  (Ti-propileno) se transforma em duas ligações  $\sigma$  - uma entre Ti e o C1 do propileno, a outra entre o grupo alquila que já constava do complexo e o C2 do propileno. Ao mesmo tempo que essa última ligação se forma, a antiga ligação Ti-alquila enfraquece e finalmente quebra (etapa  $c \rightarrow d$ ). Na última etapa ( $d \rightarrow d'$ ) ocorre um rearranjo na esfera de coordenação do Ti, com finalidade de trocar as posições entre a vaga e o novo crescido grupo alquila, reformando a posição original da vaga. Nesta pode ser recebida uma nova molécula do monômero propileno - o que já representa o início do próximo ciclo reacional da propagação.

A velocidade com que ocorra a última etapa do processo, o rearranjo, define o tipo de estereo-regularidade do PP<sup>98</sup>: quando ocorre com bastante facilidade (= energia de ativação

<sup>98</sup> F.M.McMillan, The chain straighteners: fruitful innovation. The discovery of linear and stereoregular polymers. MacMillan Press, London 1981

baixa = reação rápida), então cada monômero a mais é complexado pelo Ti da mesma maneira do que o antecedente. A consequência é isotacticidade (fórmula *a* no último esquema). Caso o rearranjo ocorra com menos facilidade, significa que o ciclo da propagação demora tempo o suficiente no estado (d) para que o próximo monômero se insira de maneira espelhada, em comparação com o antecedente. A consequência seria sindio-tacticidade (fórmula *b*).

A temperatura também influencia a estereoquímica do polímero. Na maioria dos catalisadores a complexação de um novo monômero na posição vaga ocorre muito rapidamente, enquanto as energias de ativação para as etapas de inserção ( $c \rightarrow d$ ) e rearranjo ( $d \rightarrow d'$ ) são mais altas. Significa que, a temperaturas baixas (203 K), as últimas são mais prejudicadas; a poli-inserção e rearranjo demoram mais e o produto principal é sindiotático. Significa também que as duas etapas ( $c \rightarrow d$ ) e ( $d \rightarrow d'$ ) podem ganhar preferência a altas temperaturas, em relação à complexação do novo monômero. A consequência seria prevalência de isotacticidade.

#### c) Término da cinética da poli-inserção e a qualidade do polímero.

Além da uniformidade estrutural da cadeia polimérica existem mais dois fatores sendo responsáveis para as propriedades mecânicas do material polimérico:

- a massa molecular média ( $\bar{M}_n$  ou  $\bar{M}_w$ ) e
- a uniformidade dos comprimentos das cadeias poliméricas na amostra <sup>99</sup>.

Principalmente o grau de pureza dos monômeros, a exclusão de inibidores ou venenos do catalisador e a atividade do centro catalítico, são os fatores que delimitam o tamanho (médio) da cadeia polimérica. Geralmente, a qualidade do produto acabado aumenta com o comprimento das cadeias poliméricas. Porém, sua processabilidade fica cada vez mais delicada porque a temperatura de amolecimento do material aumenta e a sua solubilidade em solventes diminui (os motivos são: entropia de dissolução baixa e um elevado grau de cristalinidade do polímero). Também a técnica de blendagem, isto é, misturar diferentes tipos de polímeros, fica cada vez mais difícil ao se ter cadeias mais compridas, devido à má compatibilidade e até repelência entre os componentes do plástico. Resultaria uma mistura bifásica cujas propriedades mecânicas <sup>100</sup> são inferiores às de cada um dos componentes por si. Sendo assim, é um grande desafio na tecnologia dos plásticos unificar e/ou balancear a questão de altas massas poliméricas por um lado, e superar suas incompatibilidades inerentes que se observam na mistura de dois polímeros diferentes por outro lado <sup>101</sup>.

---

*P. Pino, R. Mülhaupt, Stereospecific polymerization of propylene: an outlook 25 years after its discovery, Angew.Chem.Internat.Ed.Engl. 19, 857 (1980)*

<sup>99</sup> O "índice de não-uniformidade", também conhecido como "polimolecularidade" ou até "largura da distribuição das massas poliméricas", é a relação entre duas médias das massas moleculares, obtidas por diferentes métodos físicos,  $\bar{M}_w / \bar{M}_n$ .

<sup>100</sup> Com exceção da resistência ao impacto. Um para-choque de carro, por exemplo, é sempre feito de uma blenda heterogênea, com uma fase contínua que fornece rigidez à peça e uma fase dispersa que absorve a força do impacto, em caso de acidente.

<sup>101</sup> Em blendas de qualidade usam-se polímeros de altas massas, AAAAAA eBBBBB, e uma pequena porcentagem de um copolímero em bloco do tipo AAAAAABBBBBB que serve para compatibilizar as duas fases principais.

A falta de compatibilidade pode-se notar, até dentro do mesmo polímero <sup>102</sup>. Por exemplo, um PVC de baixa massa, misturado com um PVC de alta massa molecular, pode levar a um material heterogêneo, inútil para a produção de peças de qualidade. Esta observação diz respeito ao segundo fator mencionado acima: a falta de uniformidade entre as massas moleculares de uma amostra. A poli-inserção e todas as demais técnicas de polimerização (menos a aniônica) fornecem cadeias poliméricas de diferentes comprimentos, significa que as massas moleculares são submetidas às leis da estatística. Um material de larga distribuição das massas (poli-molecularidade  $\overline{M}_w / \overline{M}_n$  entre 4 e 10) se destaca por seu fácil processamento (injeção, extrusão, sopro,...), enquanto uma estreita distribuição das massas ( $\overline{M}_w / \overline{M}_n < 1,5$ ) confere mais rigidez e firmeza mecânica ao produto acabado.

O término do ciclo catalítico, quer dizer do crescimento de uma cadeia polimérica, geralmente é feito por H<sub>2</sub>. A inserção do hidrogênio acontece em toda analogia ao crescimento do polímero - é só trocar a unidade monomérica para o H<sub>2</sub>. Por meio do complexo de Ti um átomo de H pode ser anexado à cadeia polimérica enquanto o outro átomo de H permanece no catalisador. Desta forma o final do polímero fica saturado e a molécula se solta do centro catalítico. A atividade catalítica do Ti, no entanto, continua sendo alta. Significa que logo pode começar crescer uma nova cadeia polimérica, ao inserir um monômero na ligação H-Ti.

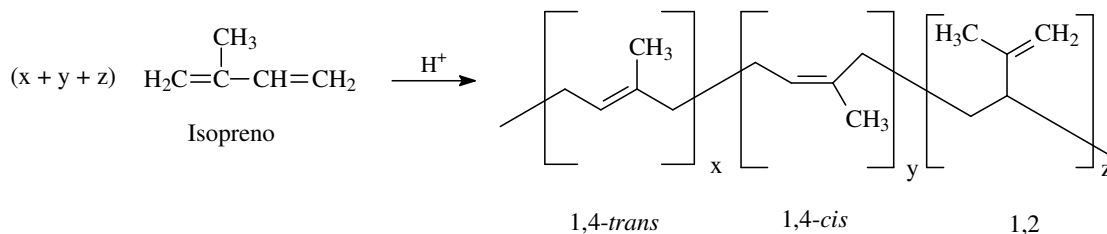
Pelos motivos mencionados acima, as poli-inserções de relevância industrial sempre requerem um ajustamento do comprimento das cadeias, geralmente feito através de quantidades bem dosadas de hidrogênio. Mais H<sub>2</sub> significa mais termos de crescimento, então massas moleculares mais baixas. Deve-se manter, além de um alto padrão de limpeza, todos os reagentes em proporções fixas, mais controladas possível. Especialmente a quantidade de H<sub>2</sub> não deve variar durante o processo.

#### Borracha "natural" feita no reator químico

Uma síntese que especialmente aproveitou da estereo e regioseletividade da catálise coordenativa é a produção de poli-*cis*-isopreno conhecido como borracha "natural". Até os anos 50 do século passado qualquer tentativa de polimerizar o monômero isopreno levou a um material com características insatisfatórias: uma massa pegajosa, quase líquida, de baixos módulos mecânicos e elasticidade. Isto se devia à possibilidade de rearranjos no carbocátion (p. 16), formado na primeira etapa do mecanismo, pois o catalisador usado era um ácido mineral forte. Além de um alto grau de ramificações e uma série de estereoisômeros, a cadeia polimérica continha a unidade isoprênica em principalmente três formas isoméricas: 1,4-*cis*, 1,4-*trans* e 1,2:

---

<sup>102</sup> Um argumento pesado da termodinâmica que prediz a mistura espontânea de duas fases, torna-se ineficaz em polímeros: a entropia. Pelo aumento dos pesos moleculares a contribuição entrópica fica cada vez menor.



A heterogeneidade estrutural esboçada no esquema acima foi responsável pelo desempenho insuficiente do produto. A solução perfeita forneceu a polimerização com o catalisador de *Ziegler-Natta*, com o qual a cadeia polimérica se forma com alta estereo e regioseletividade: na esfera coordenativa do metal o isopreno se insere exclusivamente 1,4-*cis*, fornecendo um material idêntico ao natural, com qualidades técnicas até superiores ao original.

Informação adicional, sobre o emprego de titânio como catalisador na síntese orgânica:

O titânio, além de funcionar como centro reativo na polimerização vinílica coordenativa, é um metal bastante versátil na síntese orgânica. Entre outros, os compostos organo-titânio fazem parte na oxidação assimétrica de *Sharpless* (p. 227), no acoplamento de *McMurry* (ver pp. 452 e 740) e nas reações de metatase (logo abaixo). Os complexos especiais do Ti com que consegue estabilizar o carbeno são descritos na p. 209 e sua aplicação como agente de transferir o grupo metileno (em forma do ileno-ilídeo) ao grupo carbonila é relatada na p. 710. Até uma nova aplicação de titânio na ciclopropilação (p. 211) foi reportada recentemente<sup>103</sup>. Todas essas sínteses têm em comum uma etapa de complexação do reagente pelo titânio, seguida pela inserção controlada de outra molécula do reagente.

### 2.4.5 Metatase de olefinas

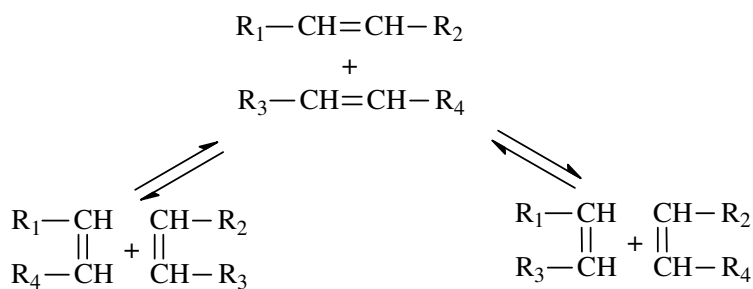
A metatase<sup>104 105</sup>, descoberta por *R.L. Banks* e *G.C. Bailey* (*Phillips Petroleum Company*, 1964) e por *Calderon* em 1967, é uma reação de troca de grupos "alquilidenos", =CR<sub>2</sub> ou =CH-R, entre duas moléculas. Essa troca ocorre num catalisador de contato especial, tipicamente contendo os metais pesados de tungstênio ou molibdênio. Mais tarde, nos anos 1970, *Y. Chauvin*, *R.R. Schrock* e *R.H. Grubbs* ampliaram os sistemas catalíticos ao rutênio e rênio e também explicaram essa reação por um mecanismo que até hoje tem validade. Por isso ganharam o prêmio Nobel em 2005.

As duplas-ligações podem provenir de olefinas, ciclo-olefinas e dienos. Quando ocorre entre duas moléculas iguais se chama homo-metatase, quando são desiguais se usa a expressão metatase cruzada. O esquema geral desta reação é

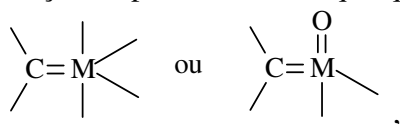
<sup>103</sup> A. de Meijere, S. I. Kozhushkov, A. I. Savchenko, *Journal of Organometallic Chemistry* **689**, 2033-2055 (2004)

<sup>104</sup> V. Dragutan, A.T. Balaban, M. Dimonie, *Olefin metathesis and Ring-opening Polymerization of Cyclo-Olefins*, Editura Academiei, Bukarest 1985, Wiley, London 2a Edição 1985

<sup>105</sup> K.J.Ivin, I.C.Mol (Editores), *Olefin metathesis and Metathesis Polymerization*, Academic Press, San Diego 1996

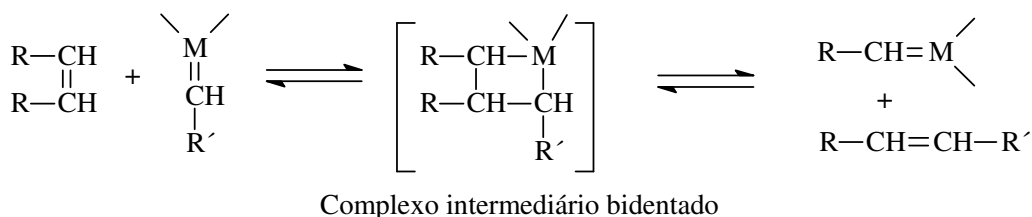


No esquema pode-se verificar que os monômeros utilizados na metatase podem ter a dupla-ligação no interior da molécula, enquanto a polimerização de *Ziegler-Natta*, discutida logo acima, se restringe a olefinas com dupla-ligação final. Metateses não são necessariamente reações espontâneas e em qualquer caso requerem de um catalisador cuja estrutura geral é



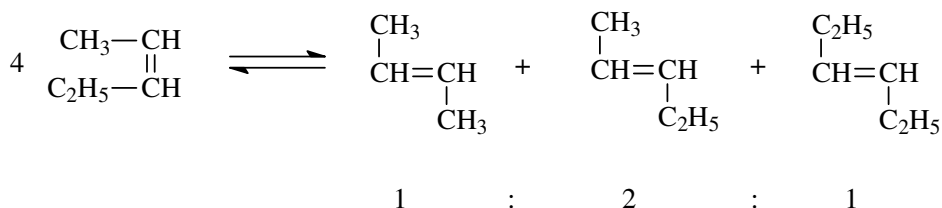
onde M é um metal de transição pesado, tipicamente Mo ou W. Aplicam-se temperaturas entre 120 e 250 °C e uma pressão levemente elevada (2,5 MPa), especialmente ao converter alquenos de baixa massa tais como etileno, propileno e os butilenos isoméricos.

Pela sua fórmula o ligante deste complexo é um carbeno (p. 151), e o complexo pode ser classificado como "carbeno de *Schrock*" (p. 209). Em comparação aos carbenos livres, quer dizer, na ausência de um metal de transição, o grupo CR<sub>2</sub> fica estabilizado pela esfera de coordenação do metal. Mesmo assim, o carbeno continua uma espécie de suficiente energia para reagir com outra olefina, no sentido de uma inserção na dupla-ligação (compare p. 205). O intermediário é um complexo bidentado no metal, com um ligante de cadeia carbônica crescida a custo das duplas ligações. As duplas ligações se reconstituem na última etapa, fornecendo um complexo de carbeno e um alqueno diferente ao da partida.

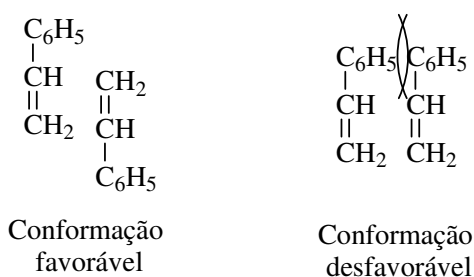


Note que a metatase é uma reação de equilíbrio cuja posição deve ser levada ao lado do produto, aplicando medidas termodinâmicas. O estado cíclico de quatro membros, conforme indicado no esquema, pode quebrar de diferentes maneiras, reestabelecendo duas moléculas de duplas ligações. O resultado, pode ser predito pela estatística.

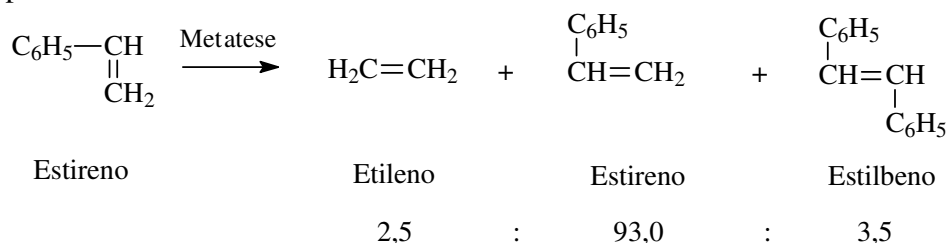
Por exemplo, 2-penteno, sob influência do catalisador de metatase WCl<sub>6</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> AlCl<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, fornece uma mistura de 2-buteno, 2-penteno e 3-hexeno, nas proporções 1 : 2 : 1.



Como essa metatase é uma simples troca de ligações iguais, a entalpia da reação toda é praticamente zero. O único fator que pode promover a reação é a entropia. Pela formação de uma mistura de diferentes moléculas, a partir de uma fase pura, se sabe que a entropia aumenta. Assim se explica a ocorrência da metatase citada em cima. Ao aplicar a metatase em olefinas com impedimentos espaciais, as proporções dos produtos podem desviar dos esperados. Neste caso, as entalpias envolvidas são diferentes de zero, portanto são desiguais para os produtos possíveis. Isto é o caso no exemplo a seguir, onde a formação do estilbeno (e, por consequência, a do etileno) é prejudicada:



Formam-se os produtos simétricos da metatase do estireno (isto são etileno e estilbeno), em partes menores:



#### Formação do complexo ativo

Em analogia ao dito sobre o catalisador de *Ziegler* (p. 165) e mencionado na p. 211, os efeitos retiradores/fornecedores de elétrons que atuam sobre o carbono duplo-ligado devem ser bem equilibrados. Quer dizer, uma alta polarização do carbeno, tanto positiva quanto negativa, degrada a atividade catalítica do complexo organometálico.

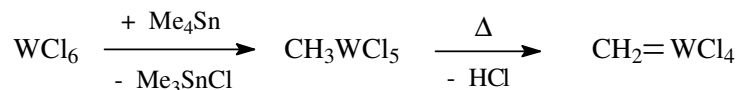
Existem três diferentes maneiras de se obter o catalisador da metatase:

a) Complexos de carbeno pré-formados (por exemplo,  $\text{Ph}_2\text{C}=\text{W}(\text{CO})_5$ ) têm que ser ativados por meio térmico ou foto-químico. Para estar ativado para a reação da metatase, deve-se criar uma vaga na esfera coordenativa do metal onde a olefina possa entrar. Então, somente após a perda de um ligante CO, o complexo ganha atividade catalítica.

b) O carbeno é produzido *in situ*, por reação entre um complexo de metal de transição e um grupo alquila ou alila proveniente do co-catalisador (observe a analogia ao catalisador



clássico de *Ziegler*, ver p. 162). No exemplo a seguir tem-se o estanho-tetrametil como co-catalisador:



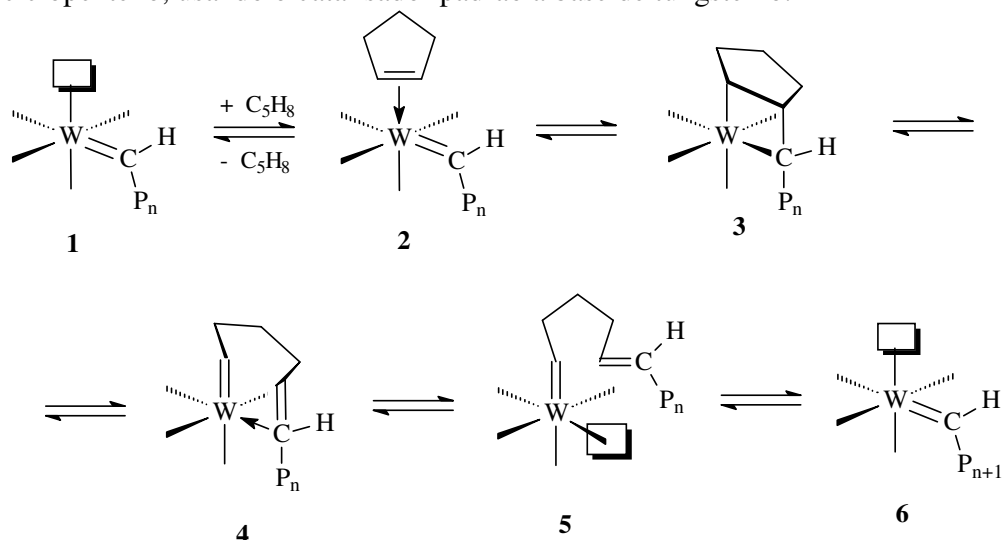
Por este meio se obtêm geralmente os catalisadores mais eficazes, tais como:

$\text{WCl}_6 - \text{EtAlCl}_2 - \text{EtOH}$  (1 : 4 : 1) ou  $\text{WCl}_6 - \text{Me}_4\text{Sn}$  (1 : 5) ou até  $\text{TiCl}_4 - \text{LiAlR}_4$ .

c) O ligante de carbeno está formado na reação direta entre o metal de transição e o monômero olefínico. Nesta classe encaixam os sistemas  $\text{Re}_2\text{O}_7 - \text{Al}_2\text{O}_3$  e  $\text{MoO}_3 - \text{Al}_2\text{O}_3$ .

A partir de um substrato não-cíclico se obtêm isômeros de baixa massa molecular, mas caso aplicar olefinas cíclicas se consegue polímeros. Isto é, ao mesmo tempo, o motivo prático principal da metatase. A polimerização de metatase é aplicável a um grande número de olefinas, enquanto a polimerizabilidade é especialmente boa quando a olefina é um ciclo com tensão interna (por exemplo, ciclobuteno). Ao trabalhar com concentrações suficientemente altas resultam poliolefinas insaturadas e lineares, enquanto a porcentagem em oligômeros cíclicos fica baixa. Esta síntese, também chamada **ROMP** (= **R**ing **O**pening **M**etathesis **P**olymerization) fornece materiais altamente puros, com propriedades ópticas e elastoméricas promissoras.

O esquema a seguir mostra as distintas etapas do mecanismo da polimerização de ciclopenteno, usando o catalisador padrão a base de tungstênio:

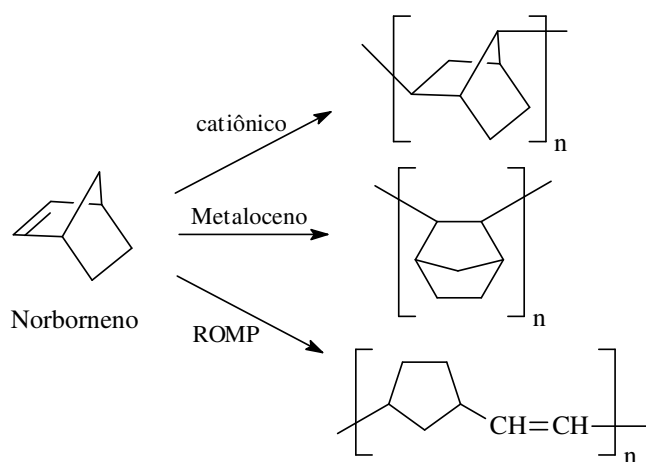


Descrição das etapas reacionais que levam aos compostos numerados:

1. Ativação do catalisador, por liberação de uma posição coordenativa na esfera do W (no esquema simbolizado por  $\square$ )
2. Coordenação do ciclopenteno e estabelecimento da ligação  $\pi$  com o metal
3. Transformação da ligação  $\pi$  em duas ligações  $\sigma$ ; resulta um complexo bicíclico, onde o tungstênio é envolvido num anel de quatro membros.

4. Abertura do ciclo transitório.
5. Alongamento (ou seja, propagação) da cadeia polimérica.
6. Reconstituição do catalisador ativado.

Note-se que o polímero proveniente da ROMP é diferente do da iniciação catiônica (ver p. 158), bem como da catálise por metallocenos (isto é, uma variação homogênea do catalisador de *Ziegler*, também chamada de 3<sup>a</sup> geração do catalisador de *Ziegler*)<sup>106</sup>. As diferenças ficam especialmente evidentes na polimerização do norborneno por estes três métodos:



Os polímeros formados por metatase mantêm então a dupla-ligação na sua cadeia. Quanto à constituição da nova dupla-ligação, seja *cis* ou *trans*, depende da temperatura e do sistema catalítico aplicado (catalisador, co-catalisador e as suas quantidades relativas).

*Tabela 14. Exemplos para sistemas catalíticos aplicados com sucesso na polimerização ROMP de cicloolefinas simples.*

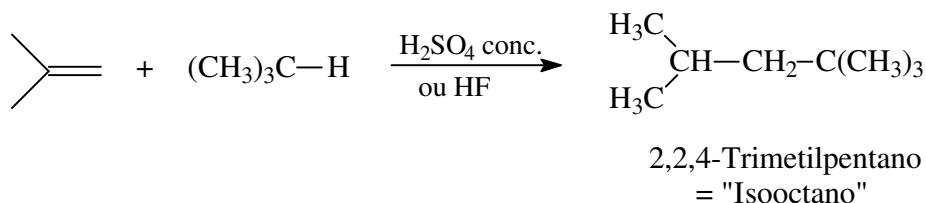
Monômero	polímero <i>cis</i>	polímero <i>trans</i>
Ciclobuteno	TiCl <sub>4</sub> - Al(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> ; em heptano a -50 °C	RuCl <sub>3</sub> - C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH; a +20 °C
Ciclopenteno	WCl <sub>6</sub> - Sn(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>4</sub> ; em dietiléter a -30 °C	WCl <sub>6</sub> - Sn(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>4</sub> ; em dietiléter a 0 °C
Cicloocteno	Ph <sub>2</sub> C=W(CO) <sub>5</sub>	WCl <sub>6</sub> - Al(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )Cl <sub>2</sub> ; em etanol

Deve-se salientar que a metatase não está livre de reações paralelas. Os catalisadores geralmente usados podem provocar também eliminações e clivagens. Desta forma, podem formar hidrocarbonetos de baixa massa molecular, a partir de uma macromolécula insaturada. Portanto, o desenvolvimento de sistemas catalíticos seletivos para obter-se altas massas moleculares é um desafio atual da pesquisa industrial.

<sup>106</sup> F.R.W.P.Wild, L.Zsolnai, G.Huttner, H.H.Brintzinger, J.Organomet.Chem. **232**, 233 (1982)

### 2.4.6 Alquilação e desalquilação de olefinas; o processo de "Reforming".

Esta reação tem relevância no processo industrial da refinação de petróleo. O isooctano é um combustível muito importante, principalmente para aviões. Sua síntese é por dimerização de isobutileno (já discutida na p. 158) ou por alquilação do isobutileno, conforme resumido a seguir.



O catalisador da reação entre o isoalcano e o alqueno é ácido sulfúrico ou ácido fluorídrico, devidamente anidros, na faixa de -10 a 35 °C (Morrell, 1939).

O resultado desta síntese, conhecida como "**reforming**", é um hidrocarboneto de massa elevada. O processo representa assim o inverso do "cracking", onde hidrocarbonetos de alta massa molecular são quebrados sob condições pirolíticas (ver também pp. 72 e 610).

Os processos de reforming mais avançados usam todos os três tipos de ativação: temperaturas e pressões elevadas (> 500 °C; até 7 MPa) e catalisadores de contato. Especialmente versátil se mostrou o catalisador de platina num suporte de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (processo de "platforming") e o catalisador bimetálico, Rh/Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> com que se obtêm hidrocarbonetos líquidos com rendimentos especialmente altos.

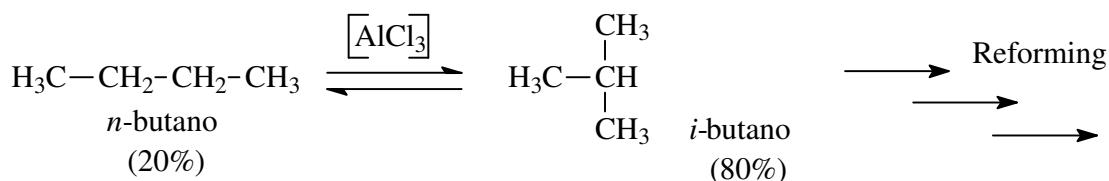
Na presença de hidrogênio gás no processo de "Reforming" decorrem as seguintes reações:

- Parafinas (alcanos) → Aromáticos; "Desidrociclicização"
- Alquilciclopentano → Ciclohexano; "Transciclicização"
- Ciclohexanos → Aromáticos; "Desidração".

Por estes processos podem-se atingir "índices de octano", um importante critério de qualidade da gasolina (ver nota de rodapé na p. 158), acima de 100.

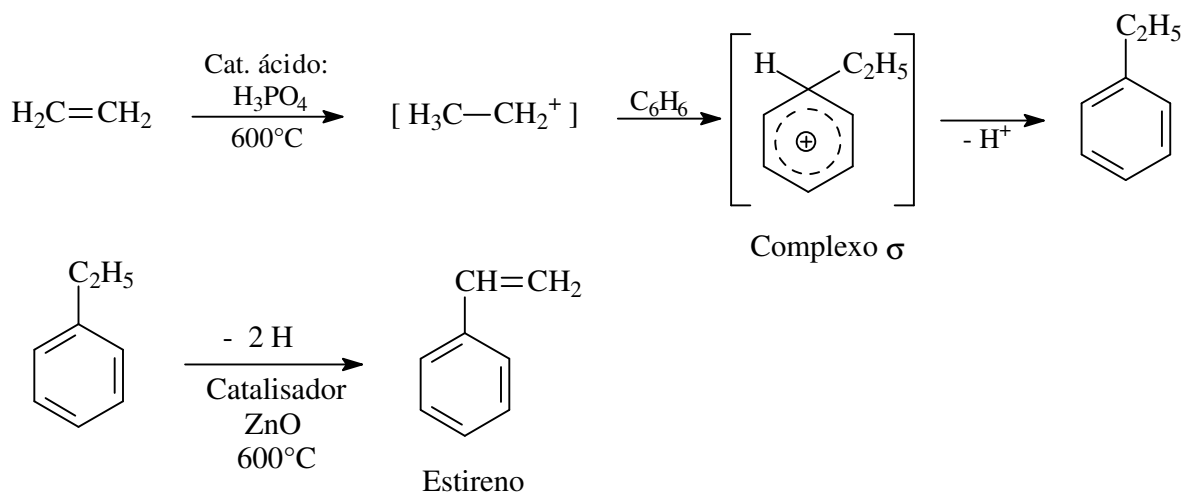
A alquilação por alquenos não se restringe a *iso*-alcanos, mas também é possível com os *n*-alcanos (com exceção do metano e etano). Nesta vez é favorável usar AlCl<sub>3</sub> como catalisador. Como já vimos na p. 159, as organilas de alumínio e também os seus sais anidros (especialmente AlCl<sub>3</sub>, um poderoso ácido de Lewis), não só servem como catalisadores em dimerizações, mas também nas alquilações de olefinas.

Com os catalisadores de alumínio tem-se uma reação paralela, porém desejada: a isomerização de certos alcanos. Por exemplo, o equilíbrio entre *n*-butano e isobutano, se estabelece em pouco tempo, a somente 30 °C, quando em contato com AlCl<sub>3</sub>. Nota-se que o composto favorecido, por ser termodinamicamente mais estável, é o *i*-butano. Desta forma, a reação descrita a seguir traz vantagens ao processo de "Reforming", pois o grau de ramificações do alcano, e então o "índice de octano", aumenta.



### 2.4.7 Alquilação de *Friedel-Crafts*

A adição de compostos aromáticos na dupla-ligação C=C é catalisada por ácidos de *Brønsted*. Na maioria das obras de química orgânica esta reação é discutida do ponto de vista do aromático. Seguindo este costume o mecanismo da chamada alquilação de *Friedel-Crafts* está apresentado no item 4.3.1. Na indústria usa-se a reação entre etileno e benzeno, fornecendo etilbenzeno, que pode ser desidrogenado cataliticamente, para o estireno, monômero do poliestireno (“PS”):



## 2.5 Adição em alquinos

As reações mais típicas dos alquinos são, em analogia aos alquenos, as adições. A diferença é que a adição de reagentes eletrofílicos em alquinos ocorre com menor facilidade, enquanto a reação com reagentes nucleofílicos fica mais fácil<sup>107</sup>. A química de alquinos apresenta-se, portanto, com mais facetas ainda do que a dos alquenos. São descritas a seguir as adições de eletrófilos, adições de nucleófilos e elétrons, reações via complexos metálicos e reações onde o alquino mesmo age como nucleófilo. Já a possibilidade de polimerizar o acetileno - isto ocorre por um mecanismo iônico - se dá da combinação dessas propriedades ambivalentes dos alquinos. As reações de *Reppé* e diversos acoplamentos, percorrem também complexos intermediários organometálicos nos quais o alquino se torna bastante reativo em múltiplos sentidos.

<sup>107</sup> A adição de Nu<sup>-</sup> a uma ligação C≡C não polarizada é praticamente impossível; a adição à estrutura C≡C-C=O será apresentada no cap. **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

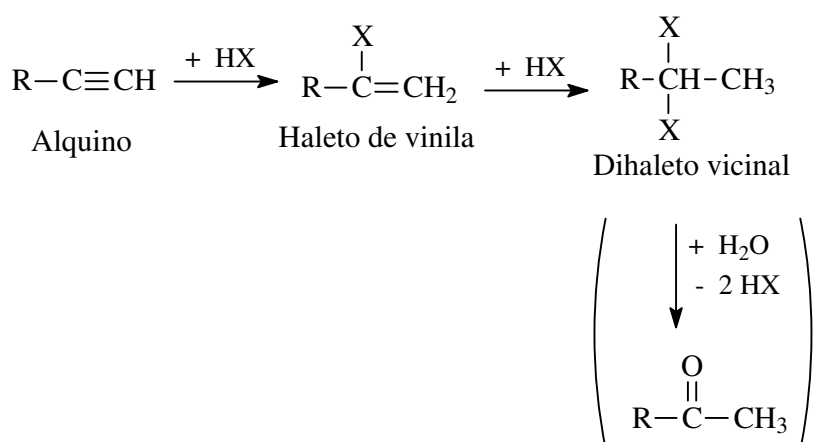
## 2.5.1 Reações com eletrófilos

### Dupla-adição de halogênios

Um alquino adiciona facilmente duas moléculas de bromo, enquanto o mecanismo corresponde ao da bromação de alkenos (p. 155). Isto é um método comum de proteger ligações triplas. A abstração dos bromos, reconstituindo o alquino, ocorre sob condições suaves aplicando Zn em pó (ver reação *a*, no item 2.2.7).

### Dupla adição de HX em alquinos

Também esta adição ocorre em duas etapas, aplicando o ácido mineral HX em alta concentração. O composto intermediário, um haleto de vinila, representa um reagente versátil na síntese:



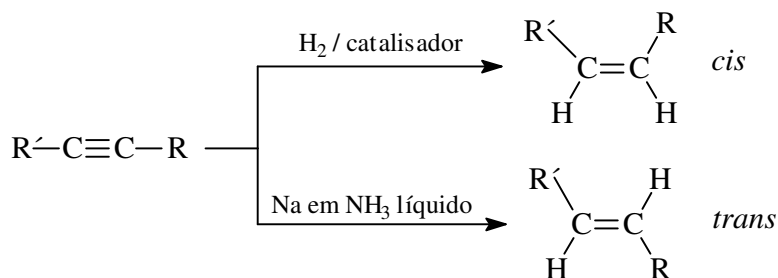
Em ambas etapas é o próton que ataca primeiro, seguido pela entrada do  $\text{X}^-$ . A consequência é uma adição no sentido de *Markovnikov* em ambas etapas, fornecendo o di-haleto geminal. Uma hidrólise posterior, isto é, a troca dos dois haletos por um oxigênio, leva à cetona. Ao se tratar de um alquino terminal, então se obtém uma metilcetona, conforme o esquema acima.

Porém, quem trata o alquino com o propósito de formar uma cetona, seja melhor aconselhado com a síntese descrita a seguir que funciona muito bem e sob condições bastante suaves.

## 2.5.2 Adições catalisadas por complexos de metais de transição

### Hidrogenação parcial de alquinos

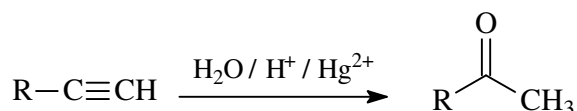
A adição de hidrogênio em alquinos é discutida no capítulo 8.4. A escolha do reagente, uma vez a hidrogenólise catalítica com o catalisador de *Lindlar* (Pd envenenado por  $\text{BaSO}_4$  e quinolina) e outra vez a redução via SET (reagente de *Birch*, Na em  $\text{NH}_3$  líquido) permite produzir, com alta estereosseletividade, o alqueno de geometria Z e E, respectivamente.



Note que o reagente Na em NH<sub>3</sub> líquido representa uma fonte de elétrons. A "adição de elétrons" é uma reação exclusiva dos alquinos, que não se observa nos alquenos. Portanto, não se corre o perigo de redução total, até o alcano.

### Adição de água em alquinos

Em analogia à hidroximercuração discutida na p. 153 os alquinos mono-substituídos, R-C≡CH, podem adicionar água na sua tripla ligação e fornecem metilcetonas, rapidamente e com bons rendimentos. O catalisador usado nesta adição é sulfato de mercúrio(II) em ambiente ácido:

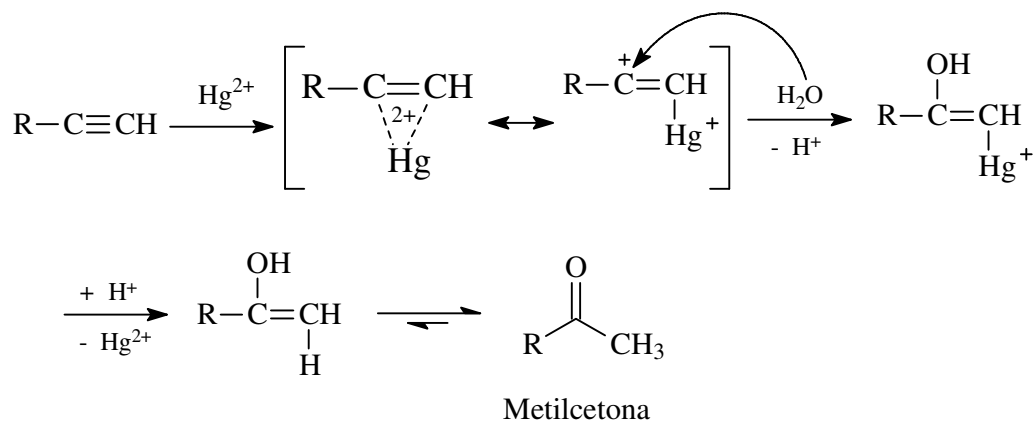


O mecanismo é de quatro etapas:

1. adição de Hg<sup>2+</sup> no alquino, formando um mercurônio cátion com dupla ligação,
2. adição de água na espécie eletrofílica formada na primeira etapa,
3. desmercuração e substituição do Hg<sup>2+</sup> por H<sup>+</sup>,
4. tautomeria do enol para o isômero mais estável, a metilcetona.

A adição do grupo hidroxila na posição indicada (no sentido de *Markovnikow*) é uma consequência da distribuição da carga positiva dentre o complexo organo-mercúrio: o carbono mais substituído é o local do carbocátion mais estável. A etapa 3 funciona com maior facilidade do que a desmercuração na hidroximercuração de alquenos (p. 153). Isto se deve à presença da dupla ligação dentre o complexo organo-mercúrio que atrai o próton na parte orgânica. A última etapa, finalmente, é um equilíbrio que fica geralmente bastante deslocado para o lado direito.

Uma dupla-adição de água e finalmente a formação de 1,2-dióis não é observada. Isto se explica pela retirada do mono-aduto do equilíbrio, em forma da cetona. A cetona, por sua vez, não complexa o Hg<sup>2+</sup> numa forma vantajosa que poderia catalisar a adição da segunda molécula de água.

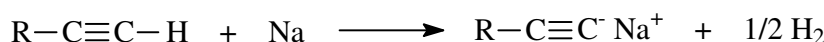


### 2.5.3 O acetilídeo como espécie nucleofílica

Alquinos realmente têm propriedades ácidas, seus valores  $\text{pK}_a$  são em torno de 25; para comparar: a acidez de alquenos e alcanos é bem menor (40 e 45, respectivamente; ver p. 128), para outros ácidos C-H, recorra às tabelas, na p. 524 e no anexo 2 deste livro.

Para desprotonar o carbono de hibridação *sp* existem vários métodos confortáveis. Além da síntese industrial de carbetos apresentada na p. 128, são estes:

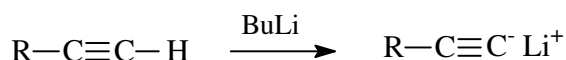
- Desprotonação quantitativa ao expor a um metal eletropositivo. O próprio metal sofre oxidação e o próton liberado é reduzido a hidrogênio:



- Transmetalalação a partir de reagentes de *Grignard*:

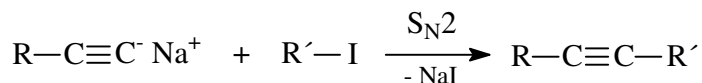


- Tratamento com bases fortes e pouco nucleofílicos, tal como butilítio (BuLi):



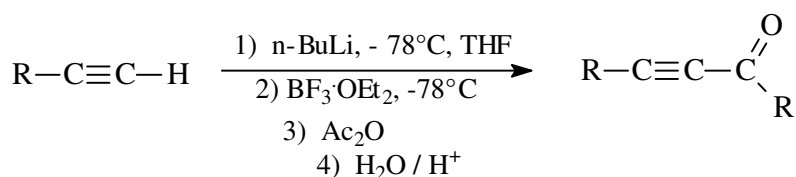
Os alquinos, uma vez desprotonados, tornam-se nucleófilos muito bons e podem reagir com uma série de carbonos positivados. Isto representa uma estratégia valiosa de criar novas ligações carbono-carbono (compare final do capítulo 6, na p. 516). O poder nucleofílico torna-se especialmente evidente caso o substrato propargílico contenha um grupo hidroxila. Daí se forma o diânion,  $^-\text{O}-\text{CR}_2-\text{C}\equiv\text{C}^-$ , devido a acidez inerente dos alcoóis ( $\text{pK}_a \approx 20$ ). Ao oferecer este diânion a um substrato com carbono positivado, por exemplo um haleto de alquila, se observa exclusivamente o acoplamento com a acetilida, enquanto o lado do alcóxido não reage. O fato de que a acetilida é o melhor nucleófilo se explica pela sua basicidade e polarizabilidade (ver p. 36), que ambos são mais altas do que no alcóxido.

No esquema a seguir se exprime a facilidade de efetuar “etinilações” de substratos R-X com bom grupo abandonador. Do ponto de vista do composto de iodeto estas reações são do tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$ :



#### 2.5.4 Acesso de $\beta$ -alquinilcetonas via acoplamento

Existe segundo *Yamagushi* (1984)<sup>108</sup> uma possibilidade de conectar um acetilídeo nucleofílico a um carbono carboxílico, fornecendo  $\beta$ -alquinilcetonas. Estes compostos são versáteis na síntese orgânica: fazem adições nucleofílicas, tanto quanto os compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -simples insaturados (ver adição de *Michael*, item 6.6.1); além disso, entram em ciclizações fornecendo, entre outros, aromáticos heterocíclicos.



O mecanismo desta síntese de quatro etapas se constitui exclusivamente de reações ácido-base. Nas primeiras três etapas o solvente usado é rigorosamente aprótico, então trata-se de ácidos e bases de *Lewis*.

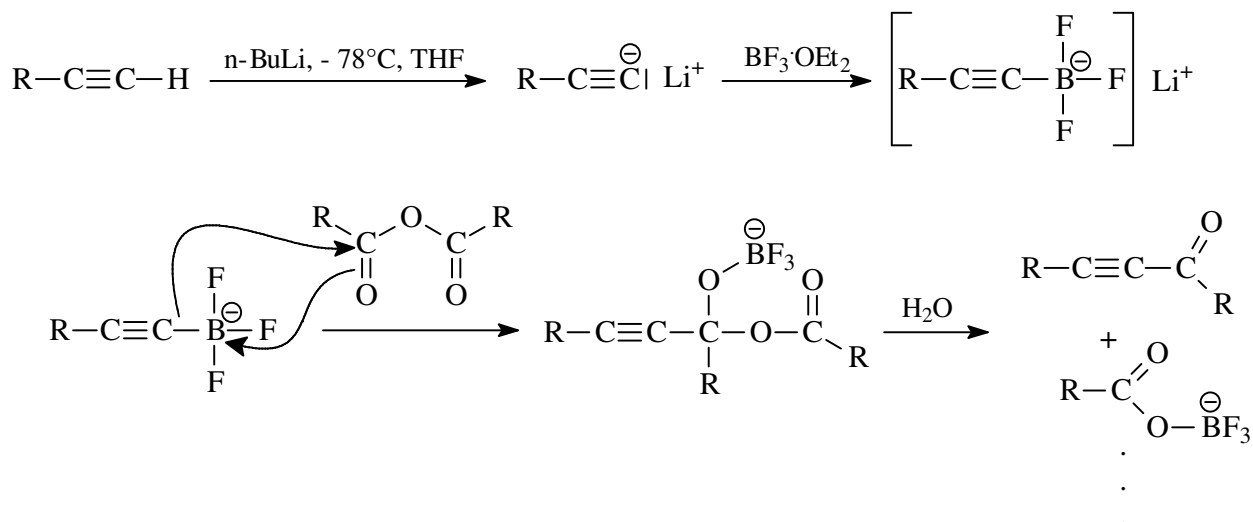
Na primeira etapa ocorre a desprotonação quantitativa do alquino, fornecendo a base  $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}^-$ . Já na segunda etapa o acetilídeo,  $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}^-$ , é estabilizado pelo complexo de borotrifluoro-éter (por sua vez um ácido de *Lewis*). Neste novo complexo se têm reatividades diferenciadas, por sua vez condição para o sucesso da etapa 3:

- 1) A nucleofilia do carbânion acetilida é atenuada.
- 2) O boro fica saturado e negativado.

Embora o boro tenha recebido um alcance total de 8 elétrons, sua reatividade é ainda alta o suficiente para entrar na terceira etapa da síntese: sua preferência natural para oxigênio como ligante o deixa reagir com anidrido acético. Nesta etapa formam-se então duas novas ligações, de maneira irreversível: a já mencionada ligação B-O (muito estável) e a ligação C-C entre o grupo alquinila e o carbono carboxílico. Na quarta etapa, finalmente, ocorre hidrólise para o produto final, uma  $\beta$ -alquinilcetona (os demais produtos são ácido acético, ácido bórico e ácido fluorídrico).

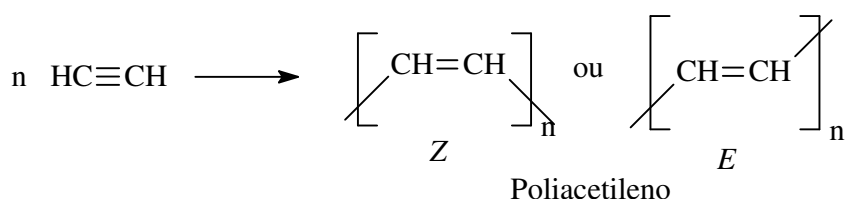
<sup>108</sup> *H.C.Brown*, *Tetrahedron Letters* **25** (1984), 2411.





### 2.5.5 Polimerização de acetileno

A probabilidade de reagir como nucleófilo por um lado (p. 178) e de ser predisposto para nucleófilos e elétrons, por outro lado (p. 176 e p. 574, respectivamente), deixa supor a possibilidade de polymerizar o acetileno por um mecanismo iônico, formando poliacetileno linear:



Realmente, o poliacetileno foi obtido há mais de 100 anos atrás, porém a sua aparência não permitiu aplicações como material de construção: era um pó preto, insolúvel e infusível. Os primeiros que conseguiram um material com propriedades mais satisfatórias foram *Luttinger*<sup>109</sup> e *Shirakawa* (prêmio *Nobel* em 2000<sup>110</sup>, para trabalhos fundamentais sobre polímeros orgânicos que são bons condutores elétricos e térmicos). Como também em muitas outras descobertas o seu “companheiro” foi o acaso, quando experimentaram no laboratório de *Shirakawa* em Tóquio (1976) com catalisadores homogêneos do sistema *Ziegler-Natta* em altas concentrações. Na tentativa de sintetizar o poliacetileno, um estudante produziu um lustroso filme prateado que mais parecia a uma folha de alumínio. Revendo a metodologia, o estudante verificou que havia utilizado uma quantidade de catalisador 1000 vezes maior do que descrito no roteiro<sup>111</sup>.

<sup>109</sup> L.B. Luttinger, J.Org.Chem. **27** (1962), 1591.

<sup>110</sup> <http://nobelprize.org/chemistry/laureates/2000/shirakawa-autobio.html>

<sup>111</sup> R. Faez, C. Reis, P.S. de Freitas, O.K. Kosima, G. Ruggeri, M.A. de Paoli, Química Nova na Escola **11** (2000), 13.

### 2.5.6 A química do acetileno segundo Reppe

Incluindo as reações descritas acima, as sínteses do acetileno podem ser classificadas, segundo Reppe, em 4 categorias <sup>112</sup>:

- Vinilação:  $\text{HC}\equiv\text{CH} + \text{H-X-R} \rightarrow \text{H}_2\text{C}=\text{CH-X-R}$
- Etinilação:  $\text{HC}\equiv\text{CH} + 2 \text{R}'\text{-CO-R} \rightarrow \text{R}'\text{RCH(OH)-C}\equiv\text{C-CH(OH)RR}'$
- Carbonilação:  $\text{HC}\equiv\text{CH} + \text{CO} \rightarrow \text{H}_2\text{C}=\text{CH-CO-OH}$
- Ciclização.

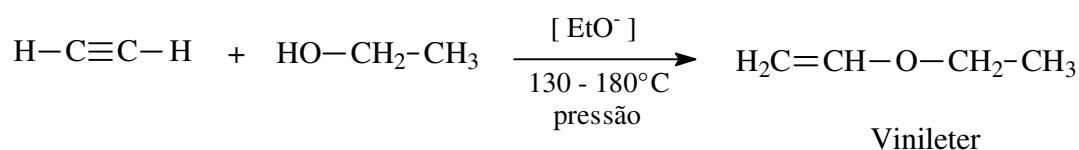
É o mérito de Reppe que o acetileno hoje é um dos principais commodities da química industrial, porque antes dos seus trabalhos tinha muitos acidentes, causados por detonações do acetileno a temperaturas elevadas.

Todas as reações apresentadas a seguir podem ser consideradas fundamentais, porque requerem, além do acetileno, somente um reagente ou um catalisador metálico.

#### 1) Vinilação

A reação da vinilação funciona com acetileno ou um derivado mono-substituído. O reagente é um composto orgânico com grupo funcional que tenha um átomo de hidrogênio móvel, por exemplo: -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, =NH, -CONH<sub>2</sub> ou -COOH. O acoplamento entre alquino e reagente reduz a tripla-ligação a uma dupla-ligação. Como o grupo funcional do reagente é diretamente ligado a esta dupla-ligação, então tem-se criado o grupo vinila, daí o nome vinilação. O exemplo a seguir mostra o acoplamento de álcool com acetileno, sob catálise básica, fornecendo um viniléter.

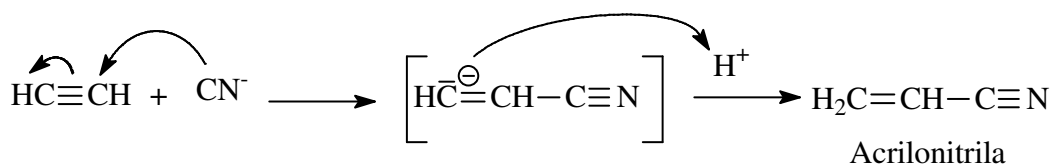
Primeiramente o alcóxido é adicionado como nucleófilo (!) na tripla-ligação - uma forma de reatividade que não se observa em alquenos (ver nota de rodapé 106). O carbânion que se forma intermediariamente é, de preferência, o carbino final, pois carbânions primários são mais estáveis do que secundários (= oposto dos carbocátions). Como o carbânion é uma base forte, uma molécula de álcool que está presente em excesso (solvente e reagente, ao mesmo tempo) é imediatamente desprotonada, fornecendo o produto viniléter e restituindo o catalisador alcóxido (ver também Questão 13, no final deste capítulo):



Igualmente de importância industrial é a seguinte adição nucleofílica <sup>113</sup>, do ácido cianídrico:

<sup>112</sup> As sínteses mais recentes de alquinos, via ilídeos de fósforo, recorra ao cap. **Erro! Fonte de referência não encontrada..** (p. **Erro! Indicador não definido.**).

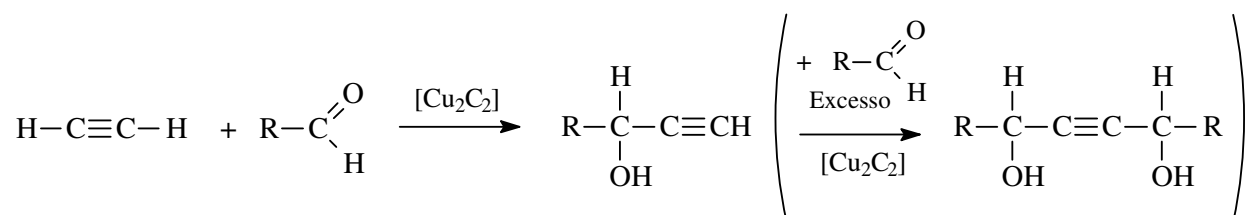
<sup>113</sup> Note que a síntese principal da acrilonitrila hoje é a amino-oxidação catalítica, isto é, a reação de propileno com amônia, na presença de oxigênio.



Sob adição do cianeto forma-se intermediariamente um carbânion (sempre no carbono menos substituído) que se une em segunda etapa com um próton formando a acrilonitrila. A acrilonitrila é representa um dos mais importantes monômeros vinílicos, base para o polímero borrachoso, poliacrilonitrila (PAN); ainda faz parte nos copolímeros de engenharia, NBR (acrilonitrila-co-1,3-butadieno = Buna-N), ABS (blenda de poliacrilonitrila-co-butadieno com poliestireno), SAN (blenda de poliestireno e poliacrilonitrila) e ASA (polímero de éster acrílico, estireno e acrilonitrila).

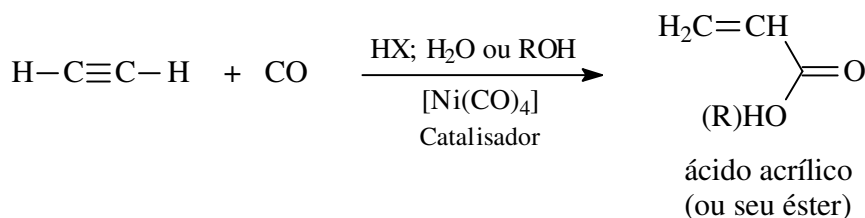
## 2) Etinilação

Sob etinilação se entende a adição de aldeídos e cetonas em acetileno sob conservação da tripla-ligação. Uma variação desta é a já discutida síntese de *Yamagushi* (p. 179), outra é a reação de *Nozaki-Hiyama-Kishi* (p. 185). Ao usar um excesso de composto carbonílico se observa dupla adição no acetileno. A vantagem desta síntese é a sua simplicidade e limpeza: ela decorre num catalisador de contato de carbeto de cobre,  $\text{Cu}_2(\text{C}\equiv\text{C})$ , e não requer outros reagentes do que o acetileno e o composto com o grupo carbonila.



## 3) Carbonilação<sup>114</sup>

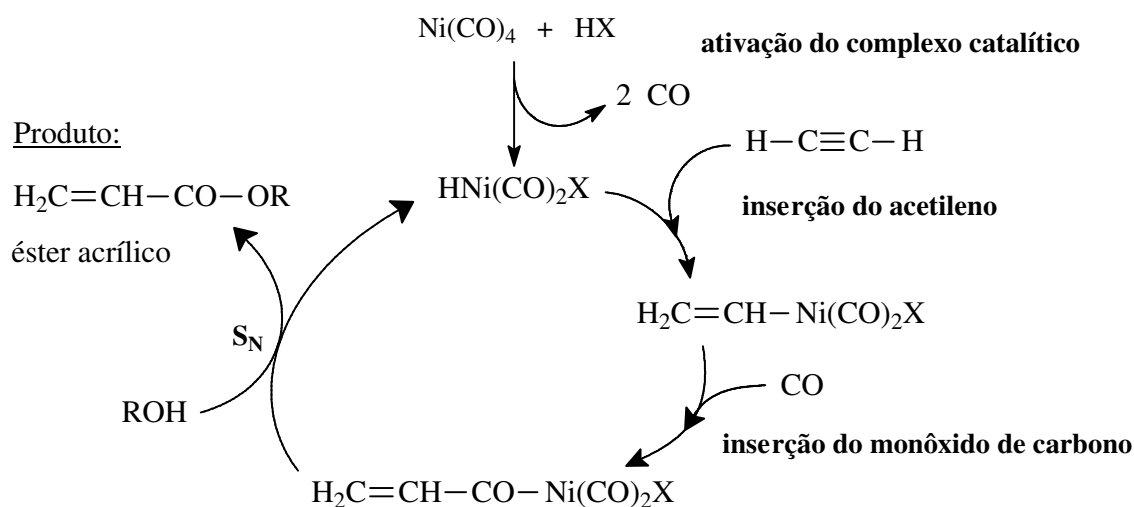
Entre as sínteses de *Reppe* a carbonilação tem a maior importância industrial hoje. O monóxido de carbono é aplicado sob alta pressão, o catalisador homogêneo é tetracarbonila de níquel. Assim, obtêm-se ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, por sua vez material de partida em inúmeras sínteses (por exemplo, como monômero em copolímeros hidrossolúveis, como componente metilênico em adições e condensações de *Michael*, ver p. 502):



<sup>114</sup> A. Mullen, "Carbonylations Catalyzed by Metal Carbonyls-Reppe Reactions" em *New Syntheses with Carbon Monoxide*, J. Falbe (Ed.) (Springer-Verlag, Berlin, 1980) pp. 243-308.

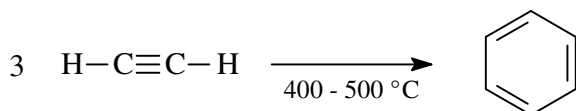
De maneira análoga são produzidos os ésteres do ácido acrílico, a partir de acetileno, monóxido de carbono e um álcool. As empresas *BASF* e *Röhm&Haas* produzem cerca de 140.000 toneladas por ano deste produto. Nesta escala de produção o manuseio de acetileno representa um desafio perpétuo para os engenheiros de segurança já que o acetileno pode explodir a temperaturas elevadas.

O ciclo catalítico deste processo é iniciado pela adição de uma molécula HX no complexo tetracarbonila de níquel. Em seguida a inserção do alquino na ligação hidrogênio-níquel e depois a inserção da molécula de CO que está presente em alta concentração. Finalmente ocorre a substituição nucleofílica no carbono do novo grupo carbonila, sob restituição do catalisador:



#### 4) Ciclização <sup>115</sup>

Já em 1866 *Berthelot* observou que acetileno se trimeriza a altas temperaturas:



A polimerização ciclizante do acetileno ocorre facilmente usando catalisadores seletivos e fornece ciclopoliclinoenos e aromáticos. O polímero linear do poliacetileno, porém, somente se obtém com sistemas de catalisadores do tipo *Ziegler-Natta*, conforme descrito na p. 180.

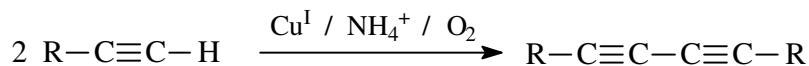
#### 2.5.7 Acoplamento oxidativo, segundo *Glaser*

Este método serve para criar dialquinos simétricos. Igual as sínteses de *Corey-House* <sup>116</sup> (ver p. 664) este método de condensação de carbonos aproveita da ativação por cobre. O cobre exerce apenas um leve efeito de polarização sobre o carbono, então bem abaixo o do magnésio ou dos metais alcalinos. Por outro lado, sua polarizabilidade é muito alta: o Cu(I)

<sup>115</sup>: R. E. Colborn, K. P. C. Vollhardt, Mechanistic study of cyclooctatetraene synthesis, J. Am. Chem. Soc. **108** (1986), 5470.

<sup>116</sup> *Morrison-Boyd*: Organic Chemistry, Allyn & Bacon, Boston 1983, Cap. 3.17

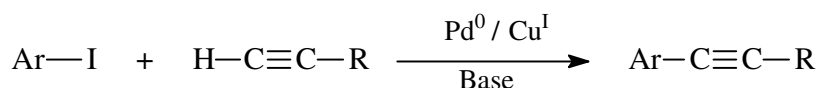
e seus ligantes orgânicos podem ser vistos como ácidos e bases macios, respectivamente (ver p. 664 e p. 507). É possível isolar e purificar os compostos organo-cobre e levá-los à reação com outros substratos orgânicos, de maneira especialmente segura.



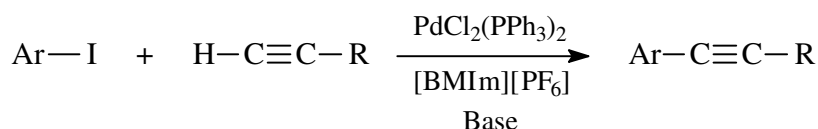
O mecanismo desta reação inclui provavelmente etapas radicalares.

### 2.5.8 Acoplamento de *Sonogashira*

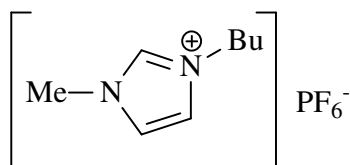
Grande importância ganharam as reações que ocorrem sob catálise de paládio. Isto também se reflete nas reações dos alquinos que reagem sob estas condições com haletos de arila ou haletos de vinila<sup>117</sup>. O acoplamento mostrado a seguir, sob o ponto de vista do substrato aromático, é uma substituição nucleofílica, discutida mais intensamente no capítulo 4.8. A base utilizada deve ser de baixa nucleofilia, por exemplo a voluminosa diisopropilamina ou piperidina:



Em 2002 o grupo de *T. Fukuyama* pesquisou numa síntese de alquinos sem utilizar Cu(I) no catalisador. Acharam que o acoplamento de *Sonogashira* funciona muito bem (90%) ao usar cloreto de bis(trifenilfosfina) paládio, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, em uma solução iônica especial:



O solvente iônico cujo cátion foi abreviado como [BMIm] é 1-butil-3-metil-imidazólio-hexafluorofosfato:



A grande vantagem de trabalhar com tal solvente exótico é que o produto da reação facilmente pode ser extraído com hexano ou éter. Assim, catalisador e solvente BMImPF<sub>6</sub> podem ser usados várias vezes, sem perder em eficácia.

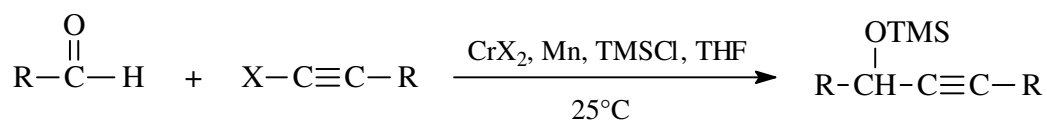
O mecanismo é muito parecido ao da reação de *Heck* (ver p. 297):

<sup>117</sup> A família das reações de *Heck*, entre alquinos e compostos Pd-aromáticos será apresentada no capítulo dos aromáticos, p. 303.

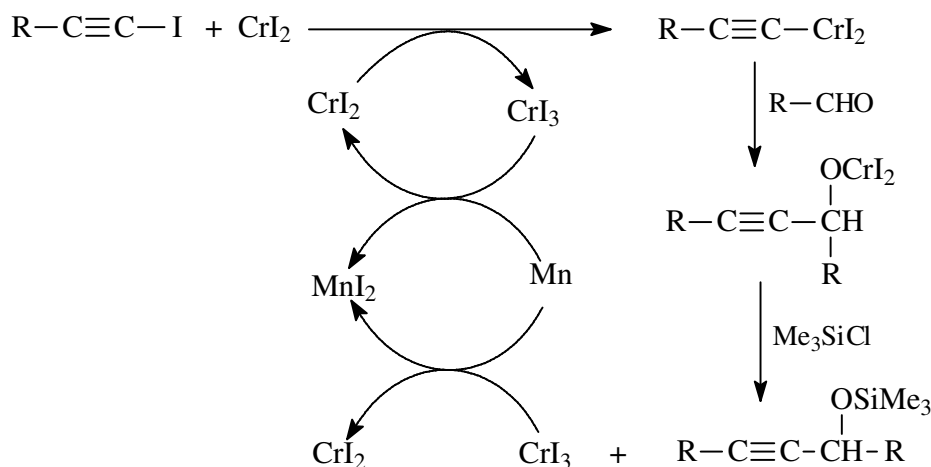
1. Formação do complexo de arila com o paládio
2. Adição do alquino ao complexo de paládio
3. Eliminação  $\beta$  no complexo de paládio, sob liberação do alquino substituído
4. Regeneração do complexo sob consumo da base

### 2.5.9 Acoplamento de Nozaki-Hiyama-Kishi

Um outro acoplamento de alquinos é a reação de *Nozaki-Hiyama-Kishi* a partir de um haleto de alquino e um aldeído (TMS = trimetilsilila,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$  ; outras sínteses usando compostos organo-sílicas são apresentadas no cap. 10.4):



A quimoseletividade desta reação é alta. O manganês tem o papel de reduzir os sais de Cr(III) para Cr(II) e desta forma reativá-los para um novo ciclo catalítico. Pelo uso de quantidades estequiométricas de manganês se evita então grande perda de sais de cromo (tóxicos):



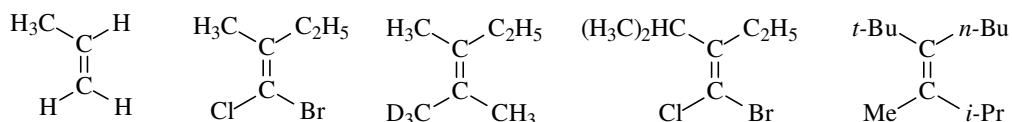
## 2.6 Exercícios de Adição, Eliminação, Alquenos, Alquinos

- 1) a) Explique a existência e estabilidade de isômeros *cis* e *trans*, a base dos orbitais envolvidos em alquenos. (p. 123)
- b) Com quantos  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  conta a barreira rotacional em volta da dupla-ligação  $\text{C}=\text{C}$ ?

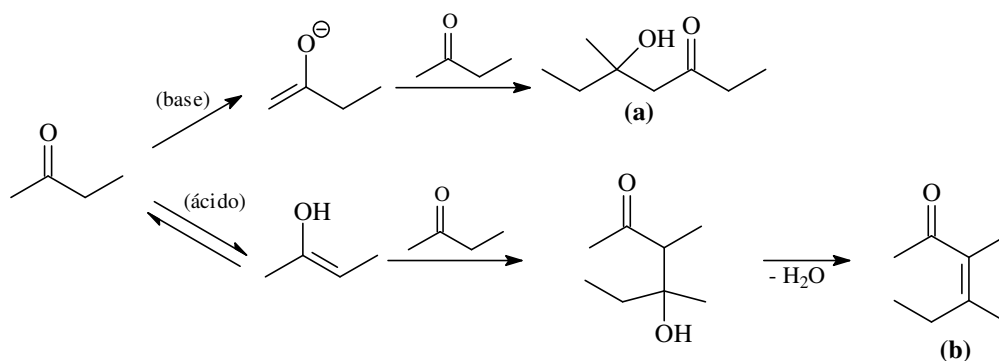
c) Com quantos  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  conta a barreira rotacional em volta da ligação simples C-C?

d) Barreiras de ativação de quantos  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  podem ser superadas, à temperatura ambiente e em velocidades satisfatórias?

2) Denomine as configurações nos seguintes alquenos (p. 125):



3) Esboce em um diagrama de reação (Energia versus Caminho da reação) os dois caminhos que levam aos produtos (a) e (b), sabendo que (a) é o produto de controle cinético e (b) o produto de controle termodinâmico (p. 127):



b) Proponha medidas para promover a formação do produto (a).

4) Questão avançada.

a) Formule a eliminação  $\beta$  no substrato 2(R)-bromo-3(S)-fenilbutano (p. 136) e denomine o produto.

b) Quais seriam as vantagens de esta eliminação decorrer por um mecanismo sincronizado (p. 134)?

c) Quais seriam as condições que promovem um mecanismo sincronizado,  $E_2$  (p. 135)?

5) A eliminação de *Cope* é um método pirolítico importante porque funciona a temperaturas bastante moderadas - enquanto muitas outras pirólises requerem temperaturas altas, o que pode prejudicar os demais grupos funcionais dentro do substrato. (p. 140)

a) Quais são os substratos e os reagentes da eliminação de *Cope*?

b) Qual é o produto da eliminação de *Cope*, a partir da 2,2-dimetil-ciclopentilamina? Formule a reação.

c) Esboce o estado de transição da eliminação de *Cope*.

- 6) a) Qual é o reagente da hidroximercuração de alquenos? (p. 153)
- b) Qual é o reagente da alcóximercuração de alquenos?
- c) Formule a reação de hidroximercuração/redução, do 3-metil-2-penteno.
- 7) A oxidação direta da dupla-ligação  $C=C$  para uma tripla-ligação  $C\equiv C$  é desconhecida. Existe, porém, um método indireto que funciona em duas etapas, usando um halogênio e uma base forte. Formule a reação.
- 8) a) O que é um catalisador de *Ziegler*? (p. 162)
- b) Descreve as etapas de
- ativação do complexo catalítico,
  - recebimento do monômero,
  - prolongação da cadeia polimérica,
  - término controlado.
- c) Descreve a etapa que define a estereorregularidade do produto polimérico, a partir de um 1-alqueno. (p. 165)
- 9) a) Esboce um catalisador típico que promove a metatase de alquenos.
- b) Quais produtos podem-se esperar da metatase de 2-penteno?
- c) Como este processo é puramente estatístico, qual seriam as proporções dos produtos do item b?
- 10) a) O que se entende por orientação de *Saytzeff*, o que é orientação de *Hofmann*? (p. 136)
- b) Qual destas orientações é o caso geral, ou seja, mais comumente encontrada nas sínteses orgânicas?
- c) Quais são estratégia e medidas para promover a orientação de *Hofmann*?
- 11) a) Qual é o reagente da hidroximercuração de alquinos? (p. 178)
- b) Qual é o produto da hidroximercuração de 3-hexino?
- c) Procure as diferenças entre a hidroximercuração de um alqueno e um alquino.
- 12) Um dos pioneiros da química dos alquinos foi *Reppe*. Cite as quatro classes de reação, seus reagentes e produtos. (p. 181)



13) Uma das reatividades mais surpreendentes do acetileno é sua reação com nucleófilos. Formule o mecanismo da vinilação do acetileno, usando etanol em ambiente básico (reação na p. 194).

14) Formule o acoplamento de *Sonogashira*, entre cloreto de vinila e 1-propino. (p. 184)

## 2.7 Respostas aos exercícios de Adição, Eliminação, Alquenos, Alquinos

1) a) A ligação  $\pi$  é um orbital molecular ligante que pode ser formulado a partir dois orbitais atômicos do tipo  $p$ . Estes não têm simetria rotacional ao longo do eixo C-C, mas são fixados em forma de dois lobos, perpendicular ao plano dos átomos vizinhos. A posição relativa dos lobos é fixada paralelamente, no caso do MO ligante, denominado de orbital  $\pi$ . Já com uma rotação por  $90^\circ$  se perde a vantagem energética deste orbital ligante, pois leva a uma situação não-ligante. Uma giração por  $180^\circ$  até levará ao MO anti-ligante,  $\pi^*$ , por sua vez mais energética ainda do que a não-ligante.

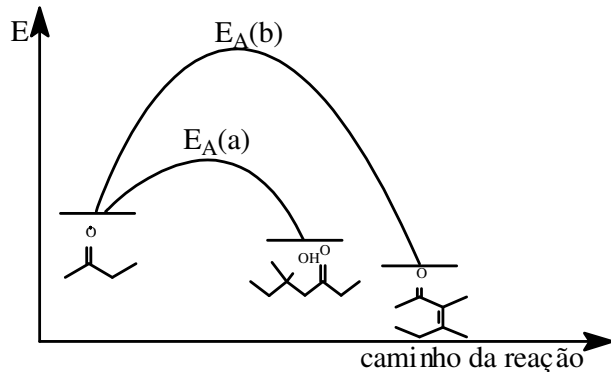
b)  $280 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

c)  $< 25 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

d)  $100 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

2) Não se aplica; Z; E; E; E.

3) a)

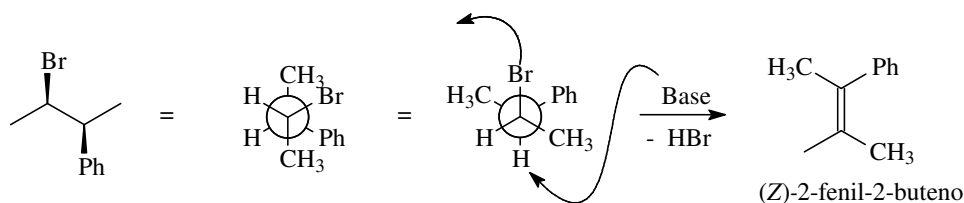


b)

- Melhorar a atividade catalítica para o caminho (a) que é, no caso, uma base.
- Piorar a atividade catalítica para o caminho (b) que é, no caso, um ácido.
- Abaixar a temperatura reacional: isso prejudicará em primeiro lugar o estabelecimento do equilíbrio (b), então promove o caminho (a).

4) a)

O substrato, respeitando as configurações absolutas nos carbonos C2 e C3:



Sem dúvida há formação do produto de orientação de *Saytzeff* já que o abandonador  $\text{Br}^-$  é bom.

b) As vantagens da eliminação  $\text{E}_2$  são:

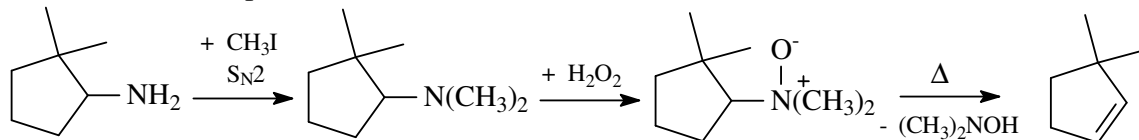
1) Ausência de rearranjos: em caso de uma eliminação  $\text{E}_1$  este perigo seria alto: após a saída do  $\text{Br}^-$  resultará um carbocátion secundário no C2. Porém, uma mudança do grupo metila, do C3 para o C2, produziria um carbocátion benzílico, por sua vez muito mais estável (observação: igualmente possível seria uma mudança do hidrogênio, do C3 para o C2. Todavia, isso levaria igualmente ao produto 2-fenil-2-butenos).

2) Controle estereoquímico: somente o isômero geométrico Z se forma, devido à conformação anti-periplana no estado de transição da  $\text{E}_2$ . Para a representação do estado de transição se oferece especialmente a anotação de *Newman* (2ª e 3ª fórmula, no esquema acima).

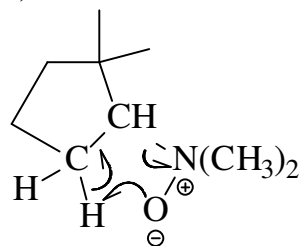
c) Uma base forte e um meio apolar promovem a  $\text{E}_2$ .

5) a) Substrato: amina terciária; Reagente: água oxigenada ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ).

b) 3,3-dimetil ciclopenteno.



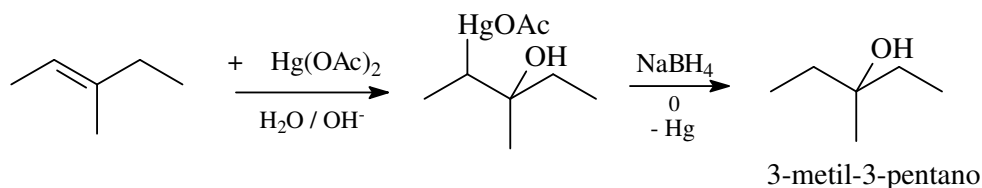
c)



6) a)  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ , em ambiente aquoso levemente alcalino.

b)  $\text{Hg}(\text{TFA})_2$ , em ambiente alcoólico. (TFA = trifluoroacetato)

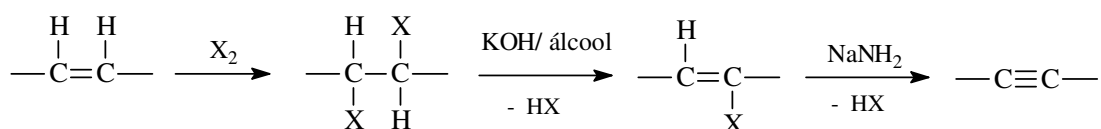
c)



Essa síntese não é muito limpa, devido a presença de 8 (!) hidrogênios em posições alílicas.

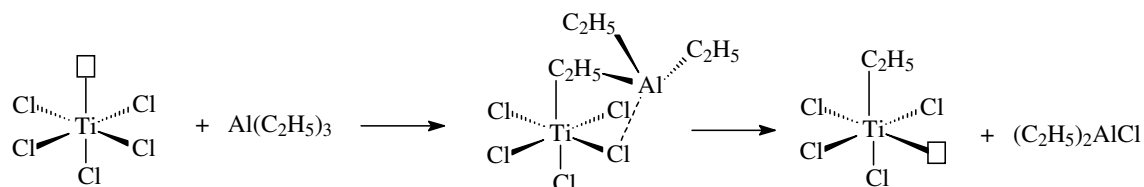
7) A oxidação da dupla-ligação  $C=C$  para uma tripla-ligação  $C\equiv C$  se consegue por adição de  $X_2$  à dupla-ligação e em seguida a eliminação de duas unidades de  $HX$ . Como  $HX$  representa um ácido, então o reagente que o retira tem que ser uma base.

Lembre-se que a base usada na última etapa tem que ser mais forte, devido à fixação mais firme do próton no carbono  $sp^2$  (por sua vez mais eletronegativo do que o carbono  $sp^3$ ).

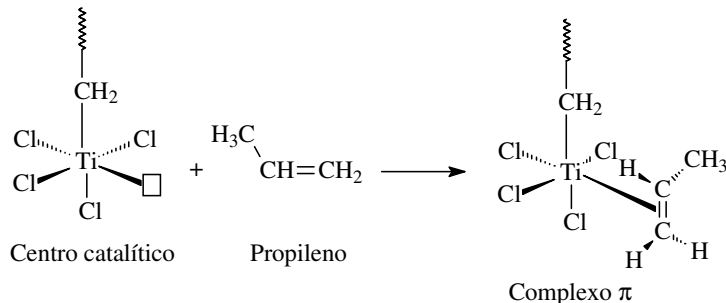


8) a) O catalisador clássico de *Ziegler* é uma combinação de  $Al(C_2H_5)_3$  e  $TiCl_4$ . Em geral, o catalisador consiste de dois complexos de diferentes metais: um organometálico com um metal representativo dos grupos I a III (hoje: grupos 1, 2 e 13) e um haleto ou éster de um metal de transição dos grupos IV a VIII (hoje: grupos 4 a 10). A maioria destes sistemas forma catalisadores heterogêneos, isto é, cristais insolúveis onde a atividade catalítica se restringe à superfície e a geometrias especiais de certos sítios da grade cristalina.

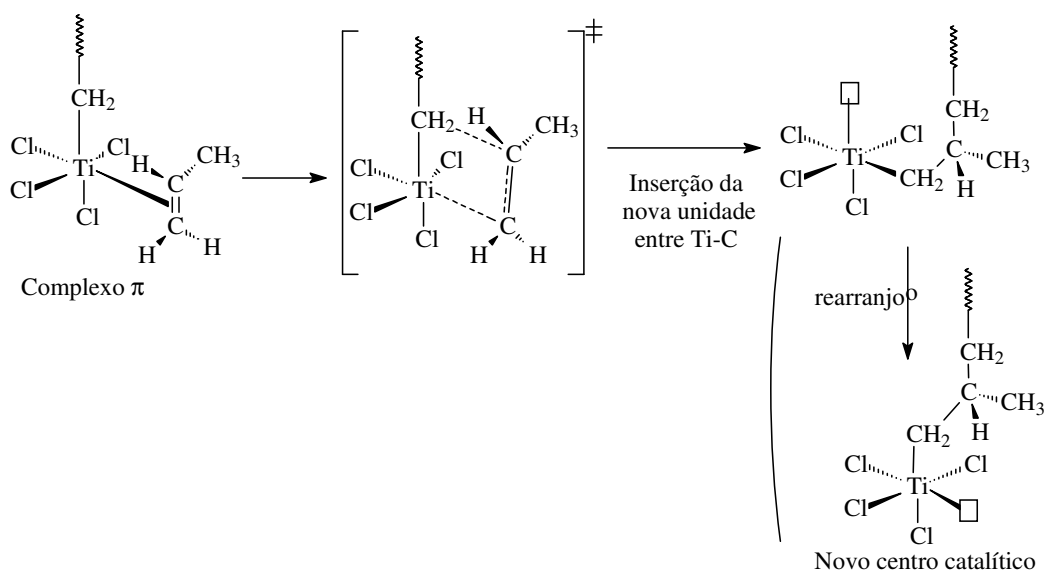
b) Ativação do complexo catalítico:



Recebimento do monômero:

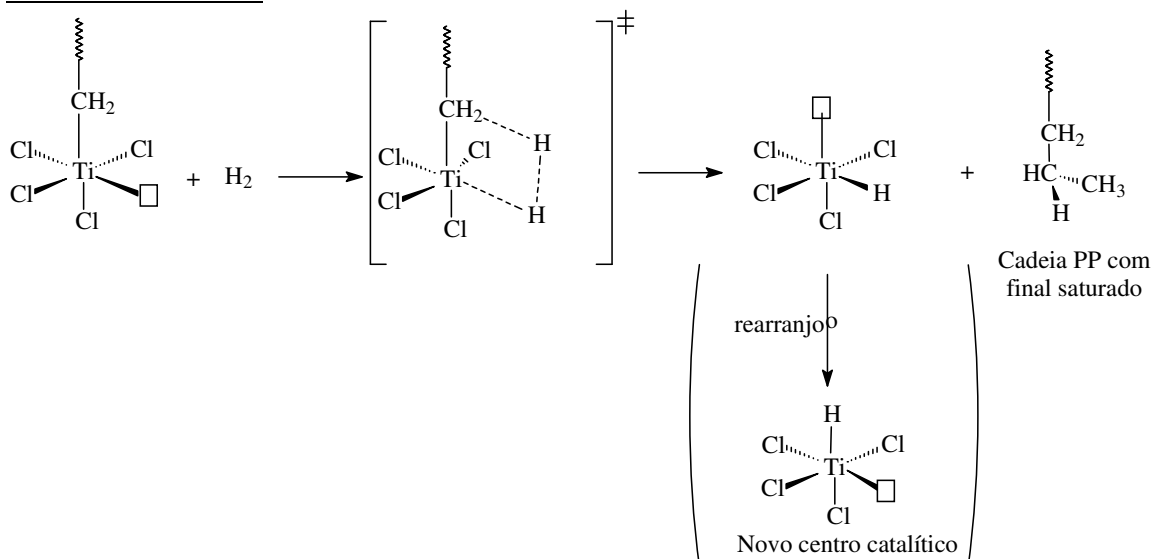


Prolongação da cadeia polimérica:



Note-se que a última etapa, o rearranjo na esfera coordenativa do Ti, decide sobre a estereoquímica do produto: essa etapa leva ao PP isotático. Por outro lado, quando o rearranjo é lento ou impedido o produto será o PP sindiotático (quer dizer, que a inserção de cada novo monômero ocorre de maneira espelhada).

#### Término controlado:

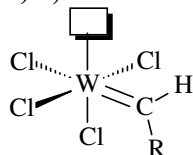


Note-se que a expressão "término" conforme usada aqui, se refere somente ao crescimento de uma certa cadeia polimérica; ela não diz nada respeito à cadeia cinética. Muito pelo contrário: a atividade catalítica não se perde, ou seja, a cadeia cinética do processo continua.

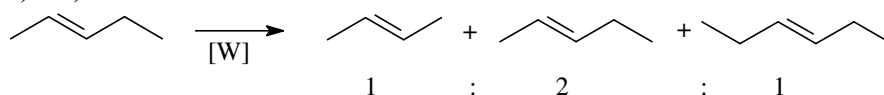
c) O monômero mais estudado é certamente o propileno. Sua polimerização coordenativa num catalisador de *Ziegler-Natta* fornece cadeias altamente estereoregulares: ou PP *isotático* ou *sindiotático*. Na última etapa do mecanismo da prolongação ocorre um

rearranjo na esfera de coordenação do Ti, com finalidade de trocar as posições da vaga ( ) com o novo crescido grupo alquila, reformando a posição original da vaga. Nesta pode ser recebida uma nova molécula do monômero propileno - o que já representa o início do próximo ciclo reacional da propagação. A velocidade com que ocorra esse rearranjo define o tipo de estereorregularidade do PP: quando ocorre com bastante fácil e rápido, então cada novo monômero é complexado de maneira semelhante ao antecedente. A consequência é isotacticidade. Caso o rearranjo ocorra com menos facilidade ou fica ausente, o próximo monômero insere-se de maneira espelhada, em comparação com o antecedente. A consequência seria sindio-tacticidade. Atenção: esta última afirmação não quer dizer que a cadeia polimérica se constitui na ordem .....-(cabeça-cabeça)-(cauda-cauda)-(cabeça-cauda)-....., mas somente se refere à configuração absoluta do centro pro-quiral no C2 do propileno.

9) a)



b) e c)



10) a, b) Orientação de *Saytzeff*: representa o caso geral em eliminações  $\beta$ . Forma-se o alqueno com o maior número de substituintes alquila, ou seja, o produto onde a dupla ligação fica no interior da molécula. O produto *Saytzeff* é geralmente o produto termodinamicamente mais estável.

Orientação de *Hofmann*: desvio da orientação de *Saytzeff*. Fornece a olefina menos substituída, ou seja, onde a dupla ligação fica na extremidade da molécula.

c) No princípio são os fatores estruturais que também promovem o mecanismo  $E_{1cB}$  (ver p. 135). São estes: a presença de retiradores de elétrons e um grupo abandonador  $X^-$  ruim. Sob estas condições a ligação C-X quebra depois do abandono do próton em posição  $\beta$ . Isso implica um caráter carbaniónico do estado de transição, ou seja, essa  $E_2$  tem semelhança com o mecanismo  $E_{1cB}$ . A polarização  $\delta^-$  fica preferencialmente no carbono primário.

Outros critérios que favorecem o acontecimento da orientação de *Hofmann*:

- Base muito volumoso: ataca o próton no carbono menos substituído com maior facilidade.
- Grupos abandonadores com carga positiva, promovem a eliminação no sentido de *Hofmann*. Exemplos:  $R-NR_3^+$ ,  $R-SR_2^+$ .

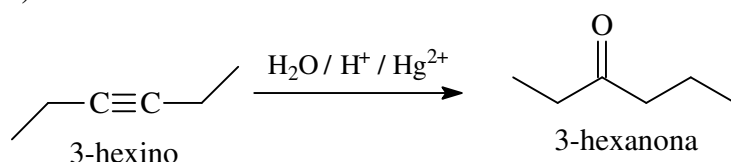
Explicação:

1) a carga positiva destes grupos abandonadores favorece uma saída antecipada do próton. Desta forma "some" a carga do substrato o que traz vantagem energética.

2) grande volume do grupo abandonador favorece a orientação de *Hofmann*. Das duas posições  $\beta$  em relação ao grupo abandonador, a base se aproxima com maior facilidade no carbono menos substituído, isto é, no carbono primário.

**11) a)** Sulfato de mercúrio (II) em ambiente ligeiramente ácido.

b)



A discussão da orientação de *Markovnikov* se dispensa porque o substrato é simétrico.

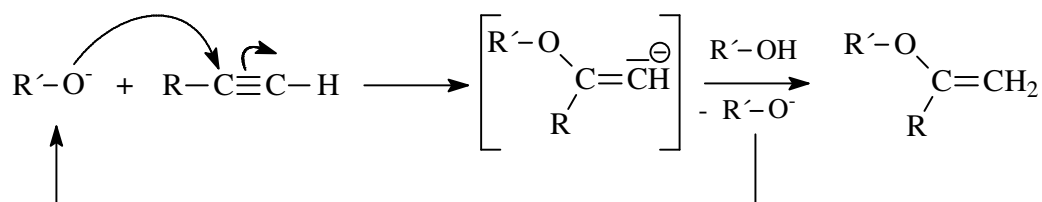
c) Alqueno: reagente é  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ , o ambiente aquoso é ligeiramente alcalino devido à hidrólise do acetato; a etapa da desmercuração requer um bom nucleófilo, o hidreto, providenciado pelo tetraidroborato de sódio,  $\text{NaBH}_4$ .

Alquino: reagente é  $\text{HgSO}_4$ , o ambiente aquoso é moderadamente ácido; a etapa da desmercuração não precisa de um nucleófilo, mas pode ser feita por  $\text{H}^+$  que desloca o metal  $\text{Hg}^{2+}$  do substrato. Essa etapa é consideravelmente mais fácil do que na rota a partir de alquenos porque no complexo mercurônio ainda fica uma dupla-ligação que, por sua vez, permite o ataque do eletrófilo  $\text{H}^+$ . O produto formal é um enol que se transforma por tautomeria (= equilíbrio) em uma cetona.

**12) Segundo Reppe** são quatro classes de reações dos alquinos:

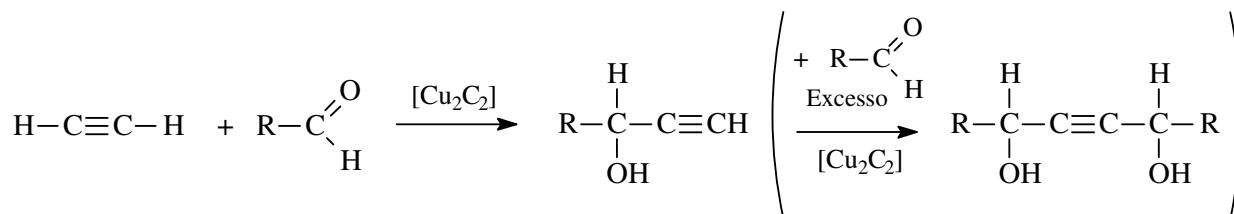
1) Vinilação:

O alquino é atacado por um nucleófilo (alcóxido). Isto é possível porque o carbono da hibridação  $sp$  se caracteriza por ter alta densidade eletrônica ao lado da ligação tripla, mas baixa densidade de elétrons ao lado oposto (que é o lado do ataque do nucleófilo). O nucleófilo se liga ao carbono  $sp$  mais substituído. Desta maneira o carbono  $sp$  menos substituído tem que acomodar a carga negativa (isto é, vira carbânion). A última etapa é uma reação ácido-base, entre o carbânion e uma molécula de álcool do ambiente (= restituição do catalisador, alcóxido).



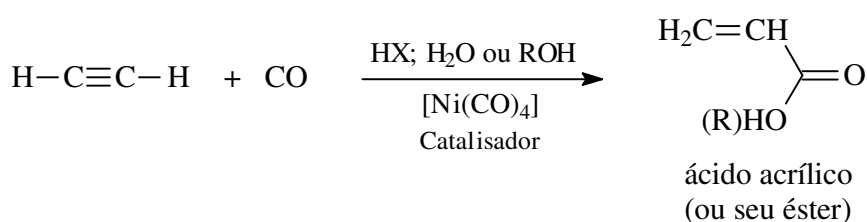
2) Etinilação:

Adição de aldeídos e cetonas (segundo *Yamagushi* também anidridos de ácido carboxílico) em acetileno, sob conservação da tripla-ligação. Pode ocorrer dupla adição no acetileno. Catalisador de contato: carbeto de cobre,  $\text{Cu}_2(\text{C}\equiv\text{C})$ .



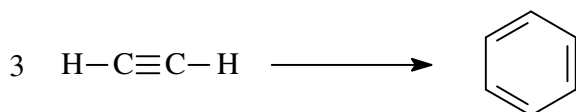
### 3) Carbonilação:

Importante síntese industrial; os produtos representam monômeros para fabricação de tintas, colas, fibras e vidro orgânico (PMMA). Reagente: monóxido de carbono. Catalisador: tetracarbonila de níquel. Produto: ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado e seus ésteres.

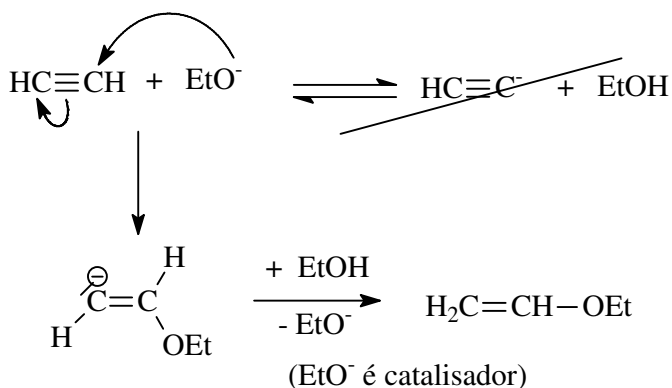


### 4) Ciclização:

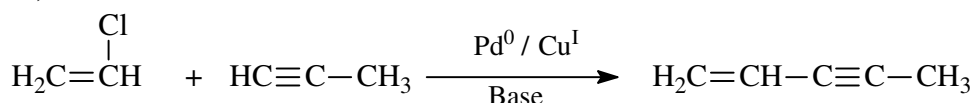
Sob alta pressão e temperatura:



13) Como pode ser calculado a partir dos valores  $\text{pK}_a$  de acetileno e o etanol (ver p. 137 e 138), a força do etóxido como base não é suficiente para desprotonar o acetileno em quantidade notável ( $K \approx 10^{(17-25)} = 10^{-8}$ ). Em vez disso, o etóxido pode atacar como nucleófilo:



### 14)







### 3 Reações eletrocíclicas e a formação de pequenos anéis

As ciclizações têm um papel especial na síntese orgânica, visto que mais da metade de todos os compostos de importância quotidiana é cíclica, enquanto a maioria dos reagentes básicos do laboratório - de origem petroquímica, gás natural e carvão - é não cíclica (alifática). Os compostos cíclicos podem ser classificados em:

- alicíclicos (que podem conter ou não, duplas-ligações, porém não formando um sistema conjugado de baixa energia)
- aromáticos (contêm um sistema conjugado de elétrons  $\pi$  e obedecem a regra de *Hückel*). Aromáticos se destacam por serem de energia mais baixa que os compostos não aromáticos.
- heterocíclicos (que contêm um sistema anelado, formado por carbono e outros elementos).

Os compostos-alvo deste capítulo são os alicíclicos, enquanto as manipulações dos aromáticos são descritas no cap. 4; um tratamento da química dos heterocíclicos fica além dos objetivos deste texto introdutório <sup>118</sup>. As técnicas mais estabelecidas de formação de anéis de tamanho médio e grande são apresentadas no cap. 6.3.1.

Como a formação de oxiranos é uma reação eletrocíclica e, em caso da epoxidação de *Sharpless*, é altamente estereo-específica, então foi escolhido este capítulo, para dar uma apresentação resumida da síntese assimétrica, em forma de um excuro.

#### 3.1 Características gerais das reações eletrocíclicas

As ciclizações descritas a seguir não ocorrem via compostos iônicos, nem via intermediários reativos, como era o caso nos capítulos anteriores ou como será exemplificado nas ciclizações de *Baldwin*, cap. 6.3.2. Elas representam uma classe de reações distinta que pode ser chamada de reações **eletrocíclicas** ou **pericíclicas** <sup>119</sup>. Entre todos os mecanismos reacionais apresentados neste livro, foram os das reações eletrocíclicas os menos entendidos – até os anos 60 do século passado, quando foi elaborada a teoria da simetria dos orbitais moleculares (Molecular Orbital, MO) que, de repente, deu uma explicação satisfatória a todas essas reações e seus produtos. Estamos tentados de identificar as reações eletrocíclicas com os nomes *Woodward* e *Hoffmann*. Realmente, eles foram honrados com o prêmio *Nobel* (1981) pelos seus trabalhos pioneiros teóricos nesta área. Mas não podemos esquecer que na formulação desta teoria foram envolvidos outros pesquisadores, também: *Oosterhoff* (Holanda), *Fukui* (Japão), *Longuet-Higgins* (Inglaterra), *Zimmermann* (EU), *Dewar* (EU), entre outros. A parte prática, ou seja, a comprovação da teoria dos MOs por trabalhos preparativos, é uma conquista de *Diels* e *Alder* (prêmio *Nobel* em 1950), *Criegee*, *Huisgen* e *Roth* (Alemanha), *Berson* e *Doering* (EU) e *Frey* (Inglaterra), entre muitos outros.

<sup>118</sup> T.L. Gilchrist, *Heterocyclic Chemistry*; Ed. Longman Press, Essex 1997.

<sup>119</sup> T.L. Gilchrist, R.C. Storr, *Organic Reactions and Orbital Symmetry*, Cambridge University Press 1979

Como não são reações de caráter iônico nem radicalar, então a maioria dos fatores que influencia a  $S_N$  e a  $S_R$  (capítulo 1) não tem relevância. A polaridade do solvente, a adição de iniciadores ou inibidores de radicais não influenciam nas reações eletrocíclicas; para algumas ciclizações nem catalisador se conhece. Apenas a temperatura e a incidência de luz UV são decisivas para o seu andamento e sua direção.

Todas as tentativas de isolar ou comprovar compostos intermediários falharam. Isto se deve ao fato de que essas reações ocorrem em somente uma etapa, através de um complexo transitório não tem tempo de vida própria. A quebra de ligações dentre os substratos e a formação de novas ligações ocorre num processo sincronizado<sup>120</sup>. Entre os processos eletrocíclicos conhecidos são preferidos aqueles onde 6 elétrons são em movimento. Isto tem a ver com a regra de *Hückel* que dedica vantagens energéticas ao conjunto de  $(4n-2)$  elétrons (ver p. 270). O arranjo dos átomos que participam no ciclo transitório é de preferência coplano, em analogia ao critério estabelecido para aromaticidade. Isto vale especialmente para aquelas reações onde somente participam elétrons  $\pi$ .

As entalpias,  $\Delta H$ , das reações eletrocíclicas têm tipicamente módulos pequenos, já que deslocamentos endotérmicos e exotérmicos se unem em uma etapa. Por outro lado, a barreira de ativação,  $\Delta H^\ddagger$ , geralmente é consideravelmente alta. Uma análise mais detalhada revela que é a entropia que delimita a velocidade das reações eletrocíclicas. A entropia de ativação,  $\Delta S^\ddagger$ , é bastante baixa, ou seja, o grau de organização no estado de transição cíclico é alto, em relação aos reagentes e até mesmo ao produto. Claramente uma consequência da organização e rigidez do arranjo coplano dos átomos no ET.

Típica para as reações desta classe é sua reversibilidade. É possível reverter cada uma das reações pericíclicas - desde que recebem suficiente energia de ativação. Ao mesmo tempo, podemos afirmar alta regio, estereo e quimoseletividade nessas ciclizações - simplesmente porque não há tempo para reações paralelas. Sendo assim, para a reação de *Diels-Alder* (item 3.5.6) existe uma reversa, igualmente bem definida, no caso uma “*Retro-Diels-Alder*”<sup>121</sup>. Felizmente, na maioria dos exemplos reacionais a posição do equilíbrio fica em um dos extremos, então podemos contar com bom rendimento em uma das direções.

Uma característica já mencionada é a alta estereo-seletividade nas reações pericíclicas. A criação de uma (ou duas) novas ligações  $\sigma$  a custo de uma (ou duas) ligações  $\pi$  implica o surgimento de um (ou dois) novos centros  $sp^3$  que se destacam por serem quirais. Dos dois produtos diastereoisômeros possíveis, *R,R/S,S* por um lado ou *R,S* por outro lado, se observa apenas um, enquanto o outro fica reprimido ou até ausente.

<sup>120</sup> O limite entre processos em etapas e processos sincronizados não é bem definido. Sendo assim, existem cicloadições a partir de substratos 1,3-dipolares cujo estado transitório tem certa polarização (p. 244). Nestes casos a formação das duas novas ligações  $\sigma$  não ocorre exatamente ao mesmo tempo, ou seja, uma é mais prorrogada do que a outra.

<sup>121</sup> Observação: as reações do tipo *retro-Diels-Alder* são os principais responsáveis para as fragmentações dos íons moleculares insaturados que podem decorrer no espectrômetro de massas.

### 3.2 Orbitais atômicos (AOs) e orbitais moleculares (MOs)

Para a reatividade eletrocíclica é fundamental fazer suposições sobre o local dos elétrons ao longo da molécula. O processo matemático aplicado se conhece como “combinação linear de orbitais atômicos para orbitais moleculares” – abreviado por "LCAO-MO". Embora as dificuldades impostas pelo princípio de *Heissenberg*, o cálculo dos orbitais moleculares (MO) a partir dos AOs é especialmente valioso por duas razões:

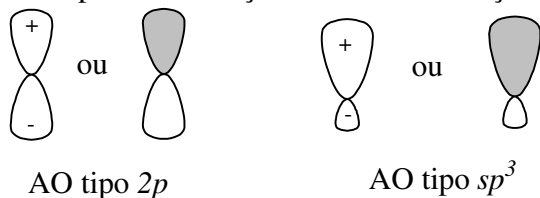
1) O quadrado da função  $\Psi$  (melhor:  $\Psi^* \cdot \Psi$ , por ser uma função complexa) permite indicar uma probabilidade de encontrar o elétron, ou seja, os locais de alta densidade eletrônica dentro da molécula. O que nos chamamos de "orbital" é o espaço onde a probabilidade de encontrar o elétron é de 90%. É comum denominar os orbitais atômicos (AOs) com letras romanas e os orbitais moleculares (MOs) com letras gregas. Suas formas geométricas são as conhecidas esferas para o AO do tipo *s*, os lobos para os AOs do tipo *p* e *d* e nos híbridos *sp*, *sp<sup>2</sup>* e *sp<sup>3</sup>*. Já a combinação linear dos AOs leva a MOs de geometrias mais complexas, como será visto adiante (ver também a regra de *Bent*, na p. 745). Uma exceção são os MOs do tipo  $\sigma$  que têm a geometria simples conhecida do AO tipo *s*, quer dizer, são esferas em volta de dois átomos vizinhos. Como não levam a novas evidências mecanísticas, as ligações  $\sigma$  serão representadas adiante como um simples risco entre os átomos.

2) Para a teoria da simetria dos orbitais é de suma importância respeitar a fase da função de onda,  $\Psi$ . Isto quer dizer, a função de onda toma valores positivos ou negativos, dependendo do local exato do respectivo orbital (única exceção: o orbital 1*s*, onde  $\Psi$  aparece somente com valores positivos). Um orbital atômico do tipo *p*, por exemplo, tem um lobo positivo e, no outro lado do núcleo, a sua contraparte negativa. A probabilidade de encontrar o(s) elétron(s) neste orbital, porém, é idêntica em ambos os lobos.

Dois orbitais somente podem interagir de forma construtiva, quer dizer, finalizar em uma nova ligação covalente, quando as partes que se sobrepõem têm fases iguais.

Provou-se útil diferenciar os lobos dos orbitais por cores diferentes ou então assinalar as fases diferentes com "+" e "-". Seja ciente que essa anotação represente apenas o resultado do formalismo matemático da mecânica quântica, mas tem nada a ver com cargas, nem com a ocupação do orbital por elétrons!

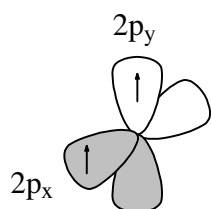
Exemplos da anotação das fases da função de onda  $\Psi$ :



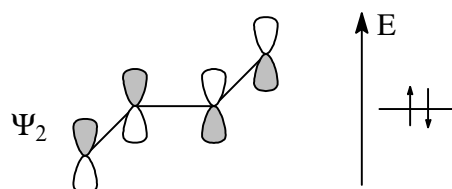
O interesse do químico geralmente se restringe aos AOs e MOs mais energéticos, isto é, os mais afastados do núcleo. Nestes orbitais encontram-se os elétrons de valência, responsáveis pelo comportamento químico. Os orbitais de energia inferior, por outro lado, hospedem os pares de elétrons interiores que têm o papel de blindar o núcleo frente os elétrons de valência. Podemos afirmar que esses elétrons compensam a carga positiva do núcleo, mas não contribuem diretamente à química.

A ocupação de certo orbital por dois elétrons é geralmente indicado por setas, uma para cima e outra para baixo, representando os spins eletrônicos  $s = +1/2$  ou  $s = -1/2$ , respectivamente. Isto é importante já que o orbital em si é definido pelos primeiros três números quânticos, enquanto o quarto número quântico, o spin, é uma propriedade de cada um elétron. A regra de *Pauli* impede a ocorrência de duas partículas idênticas em todos os quatro números quânticos, portanto é impossível encaixar duas setas em um orbital que tenham a mesma direção.

Note-se que um MO geralmente apresenta-se com vários pares de lobos, porém o número máximo de elétrons que pode hospedar é restrito a dois - em analogia aos orbitais atômicos. Isso implica que o(s) elétron(s) se distribuem uniformemente em cima de todos os lobos disponíveis. Por este motivo é mais conveniente representar um MO repleto por duas setas antiparalelas, num diagrama de energia separado, conforme mostrado abaixo no  $\Psi_2$  do butadieno, em vez de colocar as setas diretamente nos lobos, conforme mostrado nos AOs  $2p_x$  e  $2p_y$  do carbono.



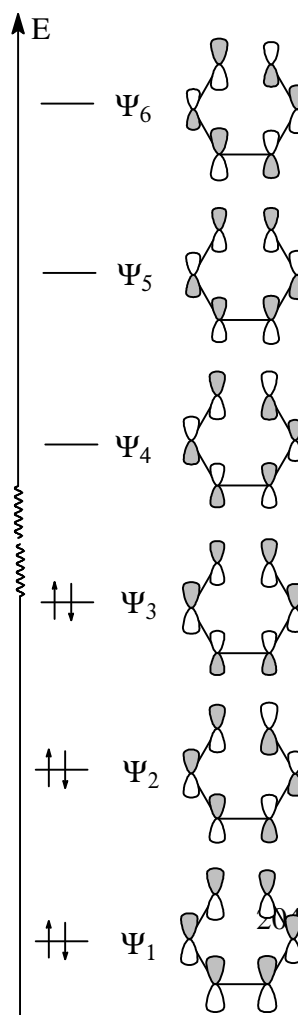
orbitais de valência do  
átomo C não hibridizado  
(configuração eletrônica:  
 $1s^2, 2s^2, 2p_x^1, 2p_y^1$ )



orbital MO de valência da  
molécula butadieno e indicação  
da sua ocupação por elétrons

### HOMO e LUMO

Como mencionado acima, cada orbital (inclusive o orbital de valência) pode hospedar até dois elétrons. Quando contiver apenas um elétron, o átomo / a molécula é especialmente reativo (conhecido como radical). Quanto se tem dois elétrons no mesmo orbital, então seus spins (isto é o último dos quatro números quânticos) têm que ser opostos. Isto se deve à regra de *Pauli* que interdiz a existência de dois elétrons idênticos em todos os quatro números quânticos, dentro de um conjunto fixo de átomos. A expressão “conjunto fixo” não especifica a forma de interação entre os átomos: podem ser átomos dentro da mesma molécula ou dentro de um complexo coordenativo. Pode-se tratar também de átomos ou íons, membros de uma rede tridimensional de um cristal; a regra de *Pauli* até vale para um arranjo transitório de átomos, como está o caso num complexo ativado pelo qual uma reação orgânica corre. Este último caso se provará ser de maior importância para o entendimento das reações eletrocíclicas, apresentadas neste capítulo.



*Figura 13. Os orbitais moleculares (MO) de 1,3,5-hexatrieno e sua ocupação por elétrons, no estado fundamental. Foi escolhida a conformação favorável à reação eletrocíclica. (Por fim de salvar espaço a gráfica não reproduz a certa posição relativa na escala energética.)*

Na figura acima estão representados todos os orbitais moleculares que se acharam por combinação linear para o 1,3,5-hexatrieno. Como cada carbono contribui com um elétron do tipo  $\pi$ , então temos em total 6 elétrons que podem ser distribuídos sobre esses MOs. A química da molécula depende basicamente destes elétrons  $\pi$  por serem mais energéticos que os elétrons  $\sigma$ , por sua vez responsáveis para as ligações C-H e C-C simples. Na situação mais favorável esses 6 elétrons ocupam os MOs de energia mais baixa, no caso  $\Psi_1$  a  $\Psi_3$ . Essa distribuição é chamada de estado fundamental. Mas sob incidência de energia, especialmente em forma de luz ultravioleta, um destes elétrons pode ser elevado a um MO mais alto. A probabilidade de elevar ao mesmo tempo dois elétrons a MOs mais altas, geralmente é muito pequena e portanto este caso não é discutido <sup>122</sup>. Note que no caso do 1,3,5-hexatrieno todos os MOs têm energias diferentes, enquanto outras moléculas, por exemplo o benzeno, podem também dispor de MOs de energias idênticas, daí chamados de degenerados. Em caso de elétrons insuficientes esses MOs serão todos ocupados por somente um elétron, antes de colocar um par de elétrons em somente um MO (regra de Hund).

O orbital do 1,3,5-hexatrieno de energia mais baixa é o  $\Psi_1$ . Todos os lobos escuros mostram no mesmo sentido. Os elétrons que se encontram neste orbital têm muito espaço disponível (elétrons "moles"), na verdade são localizados entre todos os lobos da mesma cor. Note-se que o orbital  $\Psi_1$  tem um plano de nó (isto é, uma área onde a probabilidade de encontrar um elétron é zero) que coincide com o plano dos núcleos dos carbonos.

Já o orbital  $\Psi_2$  tem uma série de lobos cuja parte escura mostra para cima e uma outra série cuja parte escura mostra para baixo. Aqui têm-se dois planos de nó: o plano dos núcleos mais um plano perpendicular a este, entre os átomos C3 e C4. O espaço disponível para os elétrons neste orbital é, portanto, menor do que no  $\Psi_1$ . Em geral vale: prender elétrons num pequeno espaço é uma desvantagem energética (baixa polarizabilidade; elétrons "duros", compare p. 37). Então podemos afirmar que  $\Psi_2$  se encontra num nível energético mais alto do que o  $\Psi_1$ . Assim para diante: o orbital molecular  $\Psi_3$  se caracteriza por ter três nós (no plano dos núcleos, entre C2 e C3 e entre C4 e C5), então fica num nível energético mais alto do que o  $\Psi_2$ ....

#### Observação:

No exemplo escolhido todos planos nodais se encontram entre os núcleos de carbono. Porém, existem também moléculas onde o plano de nó coincide com a posição de um núcleo. Essa situação podemos esperar em moléculas onde o número de átomos contribuintes ao sistema  $\pi$  é ímpar; em particular, isto são moléculas com heteroátomo cujo par de elétrons  $n$  (=não-ligante) participa no sistema  $\pi$ , ver p. 238 e questão 8 no anexo

<sup>122</sup> Note, porém, que na espectroscopia de UV-VIS este caso pode ser provocado, pela incidência de luz de altíssima intensidade, em forma de Laser. Daí falamos da espectroscopia eletrônica de dois fótons, para a qual valem outras regras de seleção do que se conhecem no método clássico de um só fóton.

deste capítulo (p. 261). Isto não prejudica o modelo - as conclusões feitas a base da simetria dos MOs continuam válidas.

Em nosso exemplo do 1,3,5-hexatrieno como também em outros polienos conjugados com  $< 18$  elétrons  $\pi$ , a distância vertical entre  $\Psi_3$  e  $\Psi_4$  é maior do que 3 eV. Isto é suficientemente alta para que, a temperatura ambiente, praticamente todos os elétrons de encaixam nos orbitais energeticamente mais baixas (lei de distribuição de *Boltzmann*, aplicada a dois níveis energéticos, compare p. 127). Neste “estado fundamental” os orbitais  $\Psi_1$  a  $\Psi_3$  são populados por dois elétrons cada, enquanto os orbitais  $\Psi_4$  a  $\Psi_6$  ficam vazios. Especialmente importante para a reatividade química da molécula é o MO  $\Psi_3$ , denominado de **HOMO** (do inglês: Highest Occupied Molecular Orbital) e representa um dos orbitais de fronteira<sup>123</sup>.

Dentre os orbitais moleculares vazios o  $\Psi_4$  tem a menor energia. Em caso de absorção de energia externa espera-se elevar um elétron para este orbital. Portanto, sua geometria é de elevado interesse, também. É denominado de **LUMO** (do inglês: Lowest Unoccupied Molecular Orbital) e representa o outro dos orbitais de fronteira.

Mais próximos os níveis energéticos dos MOs, menos energia necessária para elevar um elétron do HOMO para o LUMO<sup>124</sup>. A elevação de um elétron do  $\Psi_3$ , MO mais alto de característica "ligante", para o  $\Psi_4$ , MO mais baixo de característica "anti-ligante", em nosso exemplo, pode ser provocada por absorção de luz UV de 227 nm (o que corresponde a uma energia

$$\Delta E = E_{\Psi_4} - E_{\Psi_3} = \frac{h \cdot c \cdot N_A}{\lambda} = \frac{6,6 \cdot 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s} \cdot 3 \cdot 10^8 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 6,022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}}{2,27 \cdot 10^{-7} \text{ m}} = 527 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1},$$

compare p. 94). No caso de  $\pi \rightarrow \pi^*$  temos uma transição eletrônica muito permitida, portanto observa-se no espectro de UV do 1,3,5-hexatrieno uma banda de absorção muito intensa.

A base deste modelo se entende a teoria da simetria dos orbitais de fronteira descrita a seguir.

### 3.3 O entendimento da ciclicização com as regras de Woodward-Hoffmann

A teoria da simetria dos orbitais moleculares, conforme apresentada a seguir, é conhecida como as regras de *Woodward-Hoffmann* (prêmio *Nobel* em 1981). Como já mencionado

<sup>123</sup> Um avanço mais recente, desenvolvido no Brasil, é o conceito de FERMO, que substitui o orbital único de HOMO, por tantos orbitais FERMO quanto precisam, para explicar as reatividades e geometrias em moléculas mais complexas. FERMO significa: orbitais moleculares ocupados, prestes para reações químicas; um conceito que atende a intuição do químico referente à reatividade. Ver notas de rodapé nas pp. 44 e **Erro! Indicador não definido..**

<sup>124</sup> Em termos da definição de *Pearson*, a dureza de uma molécula se reflete diretamente na distância entre HOMO e LUMO. Pequena distância vertical entre HOMO e LUMO é a característica de moléculas moles. *R.G.Parr, R.G.Pearson, J.Am.Chem.Soc.* **108** (1983) 7512; *R.G.Pearson, J.Chem.Educ.* **64** (1987) 561; *R.G.Pearson, Inorg.Chem.* **27** (1988) 734.

acima, foi a proeza de esforços internacionais que consolidou e refinou esta teoria e forneceu os dados experimentais comprovantes para sua validade.

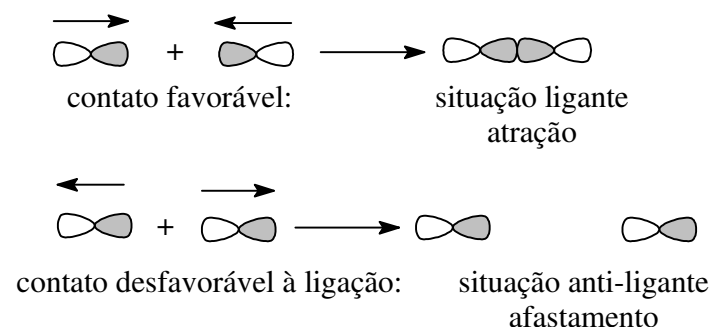
Entre todos os elétrons  $\pi$  do substrato, apenas aqueles de maior energia são aptos de reagir, ou seja, transformar-se em uma nova ligação  $\sigma$ . Lembre-se que a química é feita pelos elétrons do orbital mais energético (HOMO). No exemplo dado acima, 1,3,5- hexatrieno, os elétrons do orbital  $\Psi_3$ .

Atenção: ao elevar um elétron por incidência de luz UV, o HOMO seria o orbital  $\Psi_4$ , e seriam suas qualidades que permitirão ou não, a formação da nova ligação  $\sigma$ .

Mas não apenas a sua energia é de importância para o sucesso de uma reação química, também a posição relativa entre os lobos do orbital HOMO é crucial. Os seguintes três critérios deveriam ser satisfeitos, para que se forme uma nova ligação  $\sigma$ :

- 1) Proximidade espacial dos átomos.
- 2) Geometria favorável entre seus orbitais de fronteira.
- 3) Os orbitais de fronteira devem ter níveis energéticos compatíveis (este critério será discutido mais em detalhe na reação de *Diels-Alder*, p. 247).

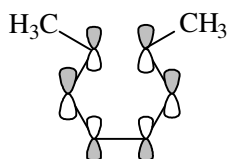
Somente um contato de lobos da mesma coloração pode finalizar em uma nova ligação, enquanto um contato entre lobos de cores diferentes provoca uma situação anti-ligante, sendo energeticamente desfavorável. Uma reação química neste último caso fica ausente, os átomos se afastam.



### 3.4 Ciclizações intramoleculares

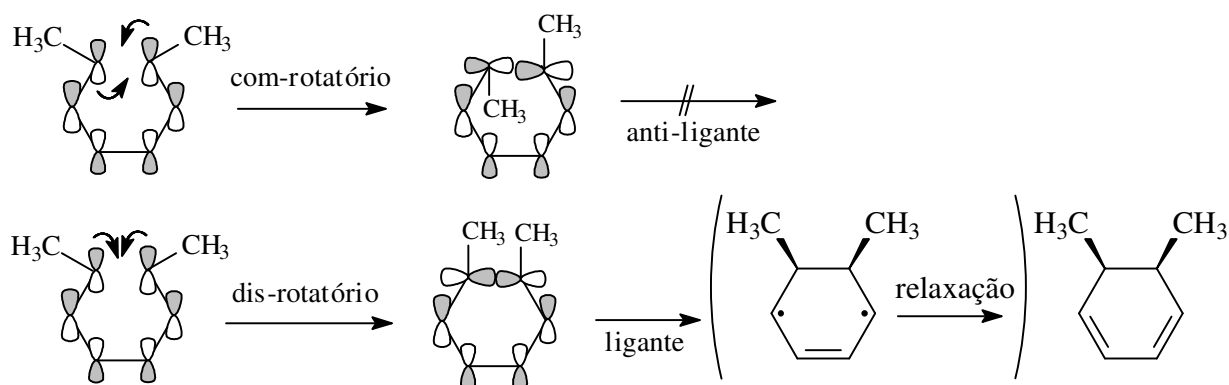
O orbital HOMO é o orbital de fronteira cuja simetria tem de ser discutida quando ciclicização ocorre.

Um homólogo do 1,3,5-hexatrieno é o 2,4,6-octatrieno, mostrado a seguir. Uma possível ciclicização ocorre entre C2 e C7, por suas vezes os carbonos nas extremidades do sistema  $\pi$ . Decisivo para o sucesso desta reação seria o orbital de fronteira,  $\Psi_3$ . A próxima figura representa o HOMO desta molécula, uma vez representada na conformação vantajosa para a ciclicização:



$\Psi_3$  do 2,4,6-octatrieno  
na configuração *E*, *Z*, *E*.

Nesta conformação os lobos localizados nos carbonos C2 e C7 podem aproximar-se o suficiente para entrarem em contato favorável. Para que isso aconteça, é preciso submeter os dois lobos a rotações adequadas. Se um lobo girar-se no sentido horário, o outro tem que girar anti-horário para que se encontrem dois lobos de coloração igual. Este movimento é chamado de dis-rotatório. Se for contrário, então um movimento com-rotatório, seria provocado uma situação anti-ligante: lobo branco encontra lobo escuro. Além deste movimento sincronizado têm que ser levadas em consideração as geometrias dos carbonos  $sp^2$  do C2 e C7. Os ângulos interatômicos são de  $120^\circ$  e seus vizinhos grupos alquilas estão no mesmo plano que os demais carbonos da molécula. A ciclização agora provoca a transição destes carbonos, de  $sp^2$  para  $sp^3$ , resulta então uma geometria tetragonal. O que ocorre no momento da ciclização é uma re-hibidação e um rearranjo geométrico dos átomos vizinhos.



A fórmula molecular do produto cíclico mostra um outro fato importante:

- 1) Os grupos metilas acompanham o movimento com-rotatório dos orbitais de fronteira e ficam em posição *cis* após a ciclização.
- 2) Uma dupla-ligação sumiu e as duas duplas-ligações remanescentes mudaram de posição. Isto não é em concordância com a geometria do orbital HOMO do eduto, como ilustrado na figura. Porém, deve-se lembrar que o HOMO do produto, o *cis*-1,2-dimetil-cicloexa 3,5-dieno, é um outro orbital que tem pouco a ver com o HOMO da molécula de partida (= relaxação indicada nas parênteses do gráfico).

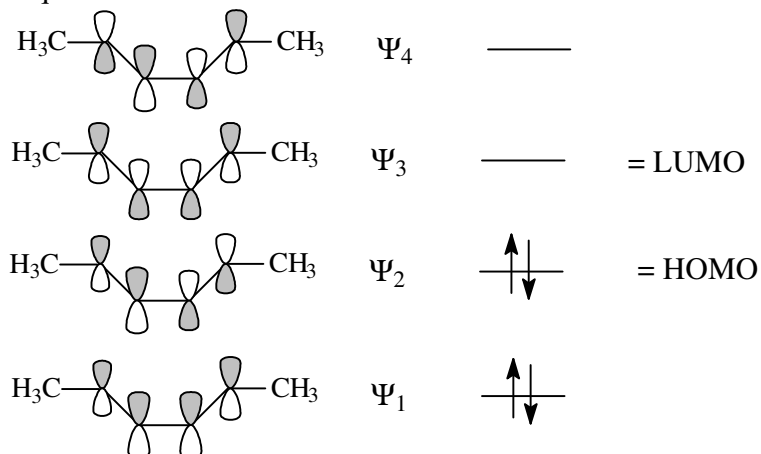
Caso o 2,4,6-octatrieno fosse ativado logo antes da ciclização, por incidência de luz UV, todas as considerações feitas acima se inverteriam. Um elétron seria elevado ao orbital  $\Psi_4$  que se torna HOMO. A geometria desta orbital - olhamos especialmente na posição dos lobos em C2 e C7 - é invertida, portanto pede um movimento com-rotatório para



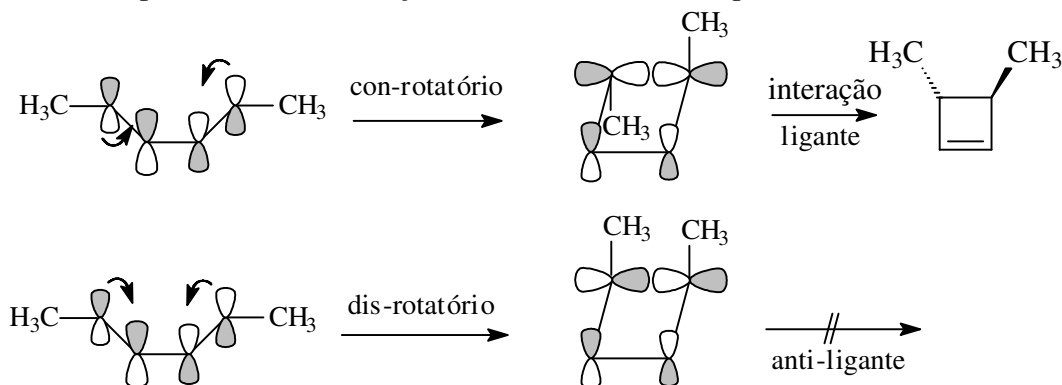
estabelecer um contato ligante entre os lobos. Consequentemente, os grupos metilas no produto desta ciclização mostram em direções opostas (= *trans*-1,2-dimetil-cicloexa 3,5-dieno).

Antes de generalizar e deduzir as regras de *Woodward-Hoffmann*, deve-se discutir também a ciclização do 2,4-hexadieno.

Esquema dos MOs:



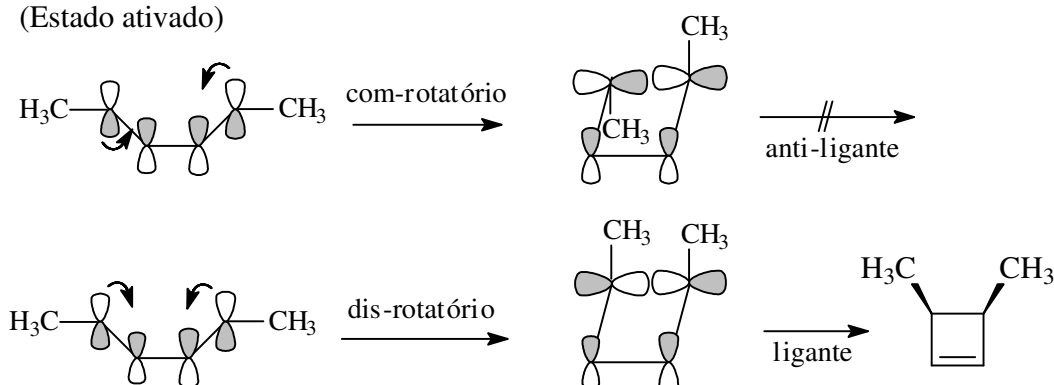
A química desta molécula depende então do orbital  $\Psi_2$  por ser HOMO. O movimento necessário para efetuar a ciclização deveria ser neste exemplo com-rotatório:



Por outro lado, se houvesse uma ativação por luz UV, então um elétron de valência seria elevado para o MO  $\Psi_3$ , com a consequência de que a simetria dos lobos em C2 e C4 se inverte:

HOMO =  $\Psi_3$ 

(Estado ativado)



A partir destes quatro exemplos pode-se generalizar o comportamento de ciclização de qualquer sistema com elétrons  $\pi$  conjugados:

Tabela 15. Regras de Woodward-Hoffman

No. de elétrons em MOs do tipo $\pi$	Condições reacionais	sentido de rotação
$4n$	térmico	com-rotatório
$4n$	fotoquímico	dis-rotatório
$4n - 2$	térmico	dis-rotatório
$4n - 2$	fotoquímico	com-rotatório

Como veremos adiante, as regras não se restringem aos elétrons do tipo  $\pi$ , mas podem incluir também os pares de elétrons não-ligantes (= elétrons  $n$ ), situados em um heteroátomo. Este será o caso nas cicloadições 1,3-dipolares (cap. 3.5.4, p. 238).

Além de contribuir à química teórica, as regras de Woodward-Hoffmann também têm grande importância para a química preparativa, já que a ciclização representa um método de criação de novas ligações carbono-carbono, e isso com uma estereosseletividade que é superior à qualquer síntese em etapas!

A possibilidade de os participantes de uma cicloadição se aproximarem de maneira antarafacial (expressão introduzida na p. 251) é pequena e pode ser desprezada, neste texto introdutório.

### 3.5 Cicloadição

A cicloadição<sup>125</sup> é uma ciclização onde participam duas moléculas enquanto ambas devem ter sistemas conjugados de elétrons  $\pi$ .

Para o entendimento das cicloadições discutidas a seguir servem as mesmas considerações sobre a simetria dos MOs do que na discussão das ciclizações monomoleculares. Única

<sup>125</sup> S. Kobayashi, K.A. Jorgensen (editores), Cycloaddition Reactions in Organic Chemistry, Wiley-VCH Weinheim 2001.

diferença é que na ciclização somente se respeitava a simetria do HOMO, enquanto na cicloadição deve-se considerar o HOMO de um e o LUMO do outro participante. Esta necessidade se deve à regra de *Pauli*: numa interação construtiva de dois orbitais HOMO poderia resultar um novo orbital  $\sigma$  contendo dois elétrons idênticos. Isto é proibido. Sendo assim, podemos afirmar: os elétrons do HOMO de um participante entram no LUMO do outro participante da cicloadição.

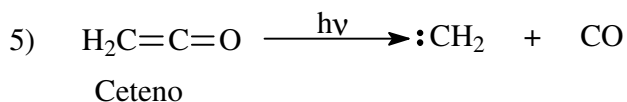
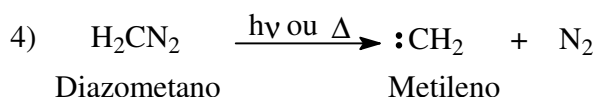
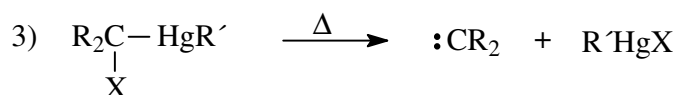
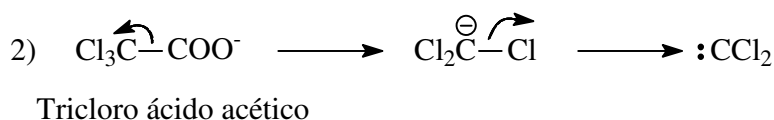
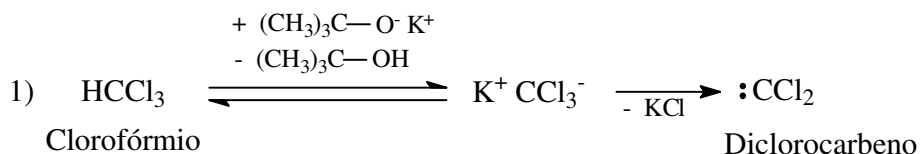
### 3.5.1 Cicloadições formando ciclos de três membros

#### Formação de ciclos sem heteroátomos: a química dos carbenos

A ocorrência dos carbenos, suas reatividade preferida da inserção em duplas-ligações apolares e sua auto-estabilização sob mudança de hidretos, foram mencionadas no cap. 2. Aqui devem ser aprofundadas, tanto suas reações que podem levar a produtos cíclicos, quanto os métodos preparativos mais promissores que levam a esta espécie extraordinariamente reativa.

#### Métodos de preparo de carbenos

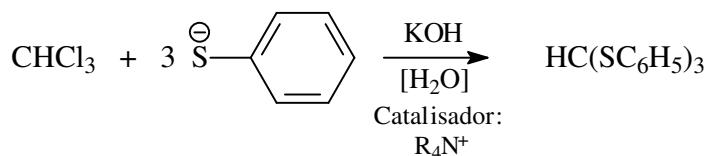
Os seguintes exemplos satisfazem as condições para eliminação  $\alpha$ , conforme descritas na p. 151.



A reação 1 é a eliminação  $\alpha$  - certamente a mais estudada e aplicada síntese de carbenos<sup>126</sup>. Está iniciada pelo ataque de uma base forte em clorofórmio, produzindo o carbânion  $\text{CCl}_3^-$ . A velocidade da reação é de segunda ordem, conforme  $v_1 = k_1 \cdot [\text{CHCl}_3] \cdot [\text{Base}]$ . Concluimos que a primeira etapa é mais difícil do que a segunda ( $k_1 < k_2$ ), onde um cloreto está abstraído. A reação geralmente é feita com KOH concentrado, enquanto a aplicação da catálise de transferência das fases (sal quaternário de amônio, ver p. 28) é substancial. Caso não estiver presente outra substância do que as descritas acima, o diclorocarbeno se decompõe hidroliticamente logo após a sua formação, formando CO e  $\text{HCOO}^-$  (monóxido de carbono e formiato). Somente na presença de outros nucleófilos, desde que sejam melhores do que o hidróxido, a reação ocorre entre o diclorocarbeno e este nucleófilo.

#### Exemplo:

<sup>126</sup> W.J. Baron, M.R. DeCamp, M.E. Hendrick, M. Jones Jr, R.H. Levin, M.B. Sohn em: Carbenes, M. Jones, R.A. Moss (editores), John Wiley New York 1973, 1-151.



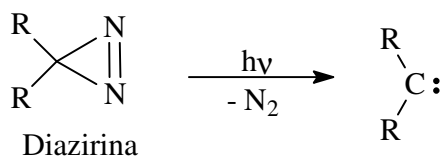
Na ausência de hidróxido de potássio a reação entre clorofórmio e o tiofenolato não ocorre. Isso evidencia o hidróxido como catalisador essencial para a formação do diclorocarbeno.

Já a variação (1a) requer de uma base muito mais forte, no caso um composto alquil-lítio. A baixas temperaturas o composto organo-lítio intermediário pode ser isolado. Ele se torna mais estável caso o substrato clorado do início contenha um substituinte R ou Ar que consiga estabilizar o caráter carbanóide do carbono desprotonado. Sendo assim, a reação também funciona com  $\text{ArCH}_2\text{Cl}$  e butilítio.

Método alternativo para obter o diclorocarbeno é a descarboxilação de tricloro acetato, por decomposição térmica do sal do ácido acético perclorado (reação 2 no esquema acima<sup>127</sup>). Igualmente viável, porém somente em pequena escala, é a decomposição térmica de compostos organo-mercúrio, conforme a reação 3 no esquema acima<sup>128</sup>.

Os reagentes das reações 4 e 5, diazometano e ceteno, são gases bastante instáveis que podem detonar. Sua alta toxicidade impede o uso de grandes quantidades, portanto estas reações ficam reservadas para sínteses especiais, em escala de poucos milimols. (ver também p. 774 e p. 373, respectivamente). Existem, porém, derivados de diazoalcanos que são consideravelmente mais estáveis do que o próprio diazometano. Estes podem ser manuseado sem perigo, em quantidades maiores. Exemplos destes se acham nas pp. 223 e 786. Sobre a geração relativamente segura de diazoalcanos, ver reação de *Bamford-Stevens* (p. 778).

Além dos acessos ao carbeno descritos acima, essa espécie altamente reativa também podem ser gerada pela reação reversa da cicloadição descrita a seguir. Trata-se então de uma cicloeliminação<sup>129</sup> que segue, afinal, as mesmas regras e restrições da cicloadição, conforme a lei da micro-reversibilidade.



### Reatividade dos carbenos

A substância-mãe dos carbenos é o metileno,  $\text{CH}_2$ . O sexteto eletrônico no carbono deixa essa espécie extremamente instável e reativa. Dependendo do método da sua geração e das

<sup>127</sup> W.E. Parham, E.E. Schweizer, *Org. React.* **13** (1963) 55.

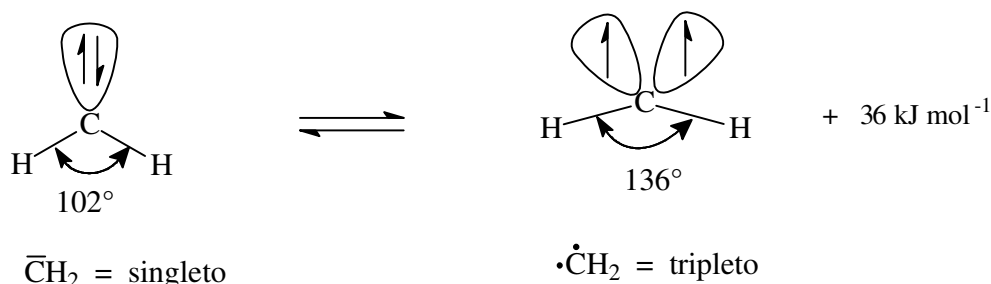
<sup>128</sup> D. Seyferth, J.M. Burlitch, R.J. Minas, J.Y.-P. Mui, H.D. Simmons, A.J.H. Treiber, S.R. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1965) 4259.

<sup>129</sup> Artigo de revisão: R.W. Hoffmann, Generation of carbenes by thermal cycloelimination, *Angew. Chem. Int. Ed.* **10** (1971) 529-37.

A decomposição das diazirinas em particular: R.A.G. Smith, J.R. Knowles, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1975**, 686.

condições reacionais, sua reatividade química corresponde mais a um composto com falta de elétrons (carbeno singlete = ácido de *Lewis* = eletrófilo), outra vez mais a um birradical (carbeno tripleto). Pergamos o exemplo do carbeno que foi produzido por uma decomposição fotoquímica de diazoalcanos: observa-se a geração de  $^1\text{CR}_2$  no caso da fotólise direta; forma-se principalmente o  $^3\text{CR}_2$  caso a decomposição ocorre na presença de um foto-sensibilizador. Isso mostra que a escolha das condições reacionais é bastante sutil e se baseia em muita experiência prática.

A estrutura eletrônica do carbeno e seus derivados pode ser formulada pelas seguintes duas formas, o singlete e o tripleto (em analogia ao oxigênio, ver p. 75):



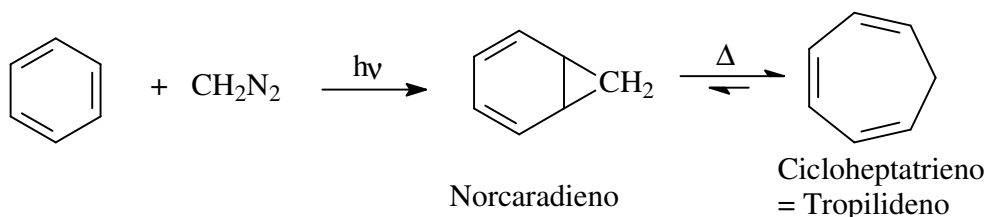
No carbeno singlete os dois elétrons não-ligantes se encontram no mesmo orbital: o carbono é hibridizado  $sp^2$ ; o par de elétrons se encontra no  $sp^2$ ; um orbital  $p$  fica vazio (não mostrado no esboço). O carbeno singlete é mais estabilizado do que o tripleto caso os substituintes H forem substituídos por doadores de pares de elétrons - que podem atenuar o déficit em elétrons no carbono por preencherem o orbital  $p$ .

Este arranjo é impedido no caso do carbeno tripleto. O princípio de *Pauli* fala da impossibilidade de encontrar dois ou mais elétrons na mesma molécula que são idênticos em todos os 4 números quânticos. Então eles não podem se encontrar no mesmo orbital e, ao mesmo tempo, ter o mesmo spin. Como consequência a geometria do carbeno tripleto é diferente: o carbono é hibridizado  $sp$ , portanto o ângulo H-C-H é maior; encontra-se um elétron em cada um dos orbitais  $p$  ortogonais. Sua reatividade é típica de radicais. Interessante é que o estado fundamental é o tripleto<sup>130</sup>, enquanto o estado singlete precisa de uma leve ativação de  $36 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  - de preferência introduzida por via fotoquímica (ver p. 94). O estado singlete tem uma meia-vida bastante curta. Todavia, como na preparação do carbeno já se usou  $h\nu$ , muitas das reações do carbeno percorrem o estado singlete.

Carbenos, tanto no estado tripleto como no singlete, são muito reativos. Na sua busca por elétrons eles reagem até com sistemas aromáticos, formando o aduto bicíclico do norcaradieno. Em equilíbrio o aduto abre o anel de 3 membros, formando um monociclo de malha aumentada. Note que nenhum dos dois isômeros, nem norcaradieno nem tropilideno, tem estabilidade aromática. Assim, a posição ao equilíbrio fica no lado do tropilideno, por causa da alta energia tensional de pequenos anéis<sup>131</sup>.

<sup>130</sup> Alguns carbenos contendo halogênios existem no estado fundamental em forma de singlete.

<sup>131</sup> Uma reação parecida a essa ocorre no espectrômetro de massas, a partir de substâncias aromáticas com pelo menos um substituinte de metila. Este processo degradativo, reconhecido pelo fragmento  $m/z = 91$ , é conhecido como "cisão benzílica".



Para a maioria das aplicações seria desejável diminuir a alta reatividade dos carbenos e assim aumentando sua seletividade nas reações. Alguns métodos de estabilização são descritos a seguir.

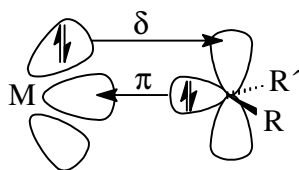
#### Estabilização de carbenos por metais de transição: carbenos de *Fischer* e de *Schrock*

Os carbenos livres são intermediários de curta vida que geralmente não podem ser isolados<sup>132</sup>, mas somente postulados, em razão do produto final. Porém, recebem estabilização extraordinária ao estiver na esfera coordenativa de um metal de transição. Essas não são casos exóticos, mas todos os metais de transição têm a capacidade de coordenar carbenos. Muitas evidências sobre os carbenos devemos ao químico alemão *E.O. Fischer*<sup>133</sup> e ao americano *R.R. Schrock*<sup>134</sup>. Como o metal de transição muda profundamente a reatividade do carbeno, desde nucleofílico até eletrofílico, se estabeleceu, desde sua cobertura no final dos anos 70 do século passado, a classificação em carbenos de *Fischer* e carbenos de *Schrock*; mais recente é a família de complexos de metais de transição com carbenos N-heterocíclicos - que ficam além do foco deste texto<sup>135</sup>.

#### Carbenos de *Fischer*

A ligação química neste complexo metálico pode-se imaginar, feita de duas interações doador→aceitador, em sentidos opostos: uma ligação do tipo  $\delta$ <sup>136</sup> entre um orbital *d* ocupado por dois elétrons do metal para um orbital *p* vazio do carbeno; a segunda ligação é uma retro-dativa, do ocupado orbital *p* do carbeno para um orbital *d* vazio do metal.

Pelo que foi dito acima, este complexo é adequado para estabilizar o carbeno singlete:



<sup>132</sup> Primeira exceção: *A.J.Arduengo, R.L.Harlow, M.Kline*, "A stable crystalline carbene", *J.Am.Chem.Soc.* **113** (1991) 361-3

<sup>133</sup> *Fischer* ganhou o prêmio *Nobel* em 1973 junto com *G. Wilkinson*.

<sup>134</sup> *Schrock* ganhou o prêmio *Nobel* em 2005, junto com *R.H. Grubbs* e *Y. Chauvin*; *R.R.Schrock*, *J.Am.Chem.Soc.* **102** (1980) 4515

<sup>135</sup> *R.H. Crabtree*, *The organometallic Chemistry of the transition metals*, 4ª edição, Wiley Interscience New Jersey (2005)

<sup>136</sup> O símbolo  $\delta$  deve representar a origem dos elétrons que estabelecem a ligação: são de um orbital *d* (em grego:  $\delta$ ). Na mesma lógica foi descrita a ligação  $\pi$  da dupla-ligação C=C onde a ligação de "bananas" foi estabelecida entre orbitais atômicos *p*; no mesmo sentido chamam-se de ligações  $\sigma$ , onde os AO's participantes têm certo caráter *s*.

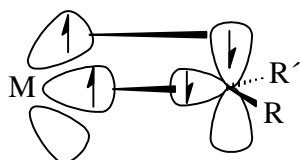
Sob as seguintes condições podem-se esperar complexos de *Fischer*:

- baixo número de oxidação do metal
- metais de transição do meio à direita, tais como Fe(0), Mo(0), Cr(0), Cu(I) ou Rh(II).
- os demais ligantes no metal sejam  $\pi$ -aceitadores, tais como CO,  $\text{NO}^+$ ,  $\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $\text{PR}_3$
- quando o grupo R e/ou R' são hetero-átomos (quer dizer desigual a carbono), tais como os grupos -OMe ou -NR<sub>2</sub>

Um exemplo típico que atende todos os quatro critérios é o complexo  $(\text{CO})_5\text{Cr}=\text{C}(\text{NR}_2)\text{Ph}$ . Os carbenos de *Fischer* mostram uma distribuição eletrônica, parecida à das cetonas (cap. 5.5.3), onde constatamos um carbono do grupo carbonila positivado. Portanto, as reações observadas nestes complexos podem ser entendidas em termos da reatividade carbonílica: o carbeno é eletrofílico, então pode ser atacado por nucleófilos<sup>137</sup>. Mais ainda: os carbenos de *Fischer* podem fazer reações do tipo aldol (cap. 6.1.1). O hidrogênio ligado ao carbono  $\alpha$  (isto é, o primeiro carbono do grupo R, no esboço acima) é ligeiramente ácido e pode ser removido aplicando uma base forte e pouco nucleofílica, *t*-butilítio por exemplo. A partir deste carbânion se conhece uma série de reações interessantes que são discutidas em extenso no cap. 6.

#### Carbenos de *Schrock*

Tanto o metal como o carbeno têm dois AO's com apenas um elétron em cada orbital. Então cada componente por si pode ser entendido como birradical, custuma-se também falar do estado tripleto (p. 207). No caso do metileno os elétrons desemparelhados são acomodados em orbitais *p*, no caso do metal em orbitais *d*. A polarização em cada uma das ligações é governada pela diferença em eletronegatividade: os elétrons são deslocados para o lado do carbono, representado por cunhas no esquema a seguir. Isso tem uma consequência muito importante para a reatividade destes complexos: o carbeno é nucleofílico, isto é contrário aos complexos de *Fischer*.



Carbenos de *Schrock* podem-se esperar quando:

- o metal tem um alto número de oxidação,
- tipicamente um metal de transição do lado esquerdo, tais como Ti(IV) ou Ta(V),
- os demais ligantes no complexo não tenham a propriedade de  $\pi$ -aceitador, mas apenas de  $\sigma$ -doador, tais como -alquila, -arila, -vinila, -acila, -amina...
- os grupos R não tenham qualidade como  $\pi$ -doador; geralmente é um hidrogênio ou um carbono *sp*<sup>3</sup>.

Um exemplo típico que atende todos os quatro critérios é o complexo  $\text{Cp}_2(\text{Me})\text{Ta}=\text{CH}_2$ , um outro é o reagente de *Tebbe*,  $\text{Cp}_2\text{Ti}=\text{CH}_2$  (ver questão 4 na p. 259 e p. 710).

<sup>137</sup> Um eletrófilo especial é o carbeno na reação de *Reimer-Tiemann* (p. 309), onde ataca o anel aromático.

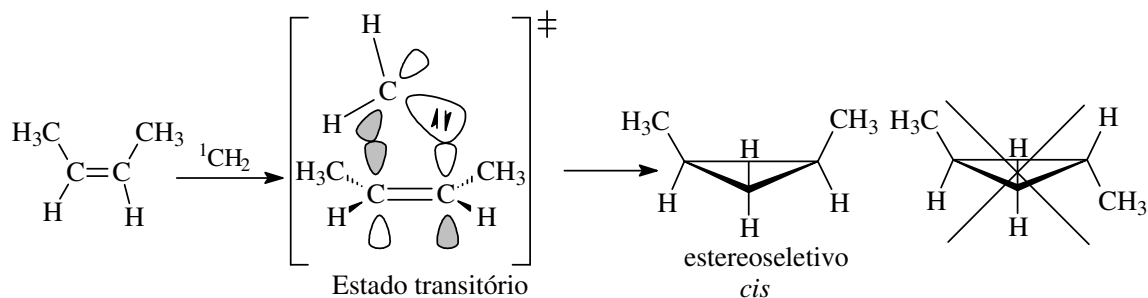


Além de reagir como nucleófilos ou eletrófilos, conforme ilustrados aqui, os carbenos podem também entrar em reações eletrocíclicas fornecendo ciclopropano (ver a seguir e na p. 205). Para atender esta finalidade a polarização do carbeno deve ser somente moderada a baixa, quer dizer, estes complexos não são típicos *Schrock* nem *Fischer*, mas sim, no entremeio das famílias. A mesma observação fizemos nos catalisadores da metatase, técnica moderna de polimerização (ver p. 170). Nos complexos catalíticos mais eficientes têm-se efeitos eletrônicos, tanto retiradores quanto fornecedores, que influenciam no carbeno.

### Reações eletrocíclicas do carbeno singleto

As reações dos carbenos com alquenos são extremamente rápidas, ou seja, tem uma barreira de ativação quase nula. Além disso, são reações muito exotérmicas: a criação de duas ligações  $\sigma$  e o abandono de apenas uma ligação  $\pi$  no alqueno liberam muita energia.

As reações com o carbeno singleto têm uma estereoquímica bem controlada; vale o princípio da conservação do spin. Trata-se de uma cicloadição  $[2+2]$ <sup>138</sup> especial onde as novas ligações são formadas num processo sincronizado, quer dizer, ao mesmo tempo. Os elétrons reativos do HOMO do carbeno procuram o orbital LUMO do alqueno (que é um orbital  $\pi^*$ , então anti-ligante); ao mesmo tempo os elétrons  $\pi$  do alqueno entram no orbital p vazio do carbeno. Resultam então duas novas ligações  $\sigma$ <sup>139</sup>. A explicação para este comportamento é o princípio de *Pauli* que proíbe, no caso da cicloadição, que os elétrons que formam as novas ligações  $\sigma$  provêm de orbitais iguais. Isto é, um elétron do HOMO do participante alqueno não pode formar uma ligação estável com um elétron do HOMO do participante carbeno, pois estes dois elétrons poderiam ser idênticos em todos os quatro números quânticos - o que é proibido no mesmo complexo (ou, mais em geral, no mesmo conjunto de átomos).



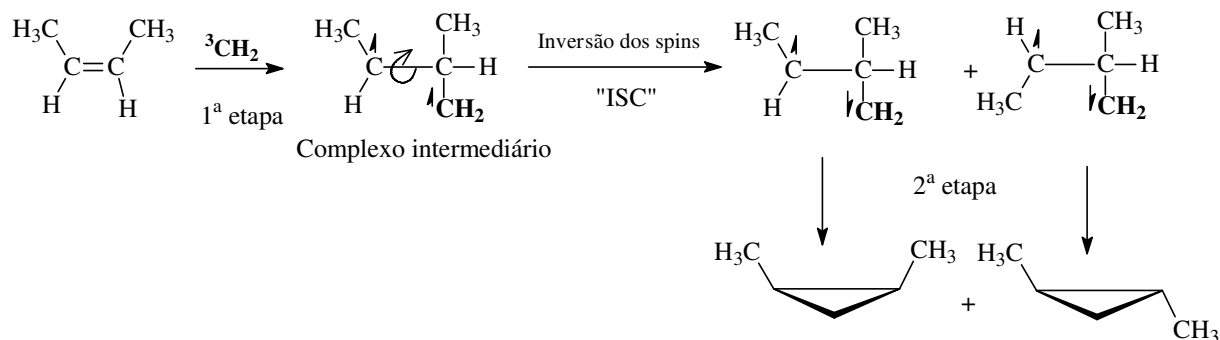
### Reações do carbeno tripleto

Como o carbeno tripleto é um birradical, as novas ligações  $\sigma$  podem ser criadas uma depois da outra, com a consequência que a stereoespecificidade se perde. O complexo intermediário, ao contrário do estado de transição no caso do carbeno singleto, tem uma meia-vida

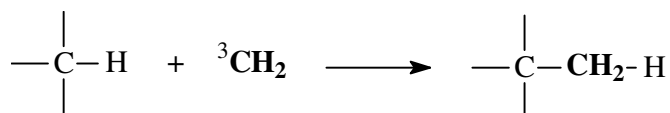
<sup>138</sup> Os números indicados em colchetes não se referem ao número dos átomos no ciclo, mas ao número dos elétrons  $\pi$  dos participantes. Observe que 4 elétrons é contra as regras de *Woodward-Hoffmann*. Isso se tornou possível, devido à alta reatividade do carbeno e também pelo fato que dois orbitais diferentes no carbeno são envolvidos nesta ciclicização.

<sup>139</sup> Para melhor entendimento o leitor deve informar-se sobre a simetria de orbitais moleculares, criados pelo método LCAO-MO. Ver *P. Atkins, Físico-Química Vol. 2, LTC Rio de Janeiro 2003*.

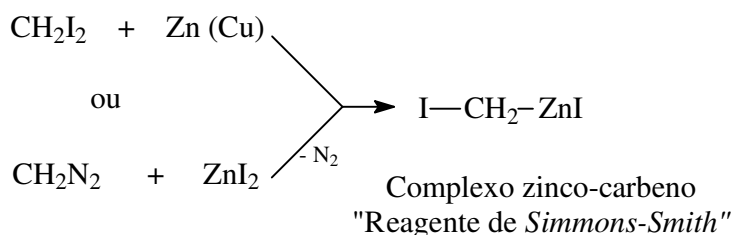
relativamente longa (na ordem de  $\mu\text{s}$ ). Além disso, a inversão dos spins é um processo lento, conhecido como **Inter System Crossing, ISC**. Consequentemente, o intermediário tem suficiente tempo de girar livremente em volta das ligações  $\sigma$ .



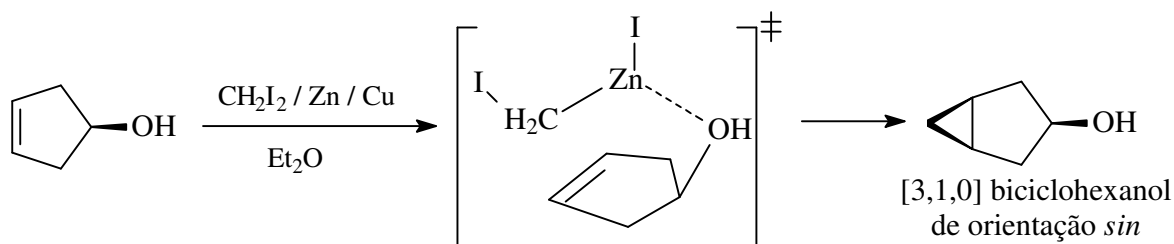
Já a comparação com as reações de outros radicais (ver p. 58) deixa supor que existem ainda outros caminhos reacionais. Realmente, ocorre a **inserção** paralelamente à adição:



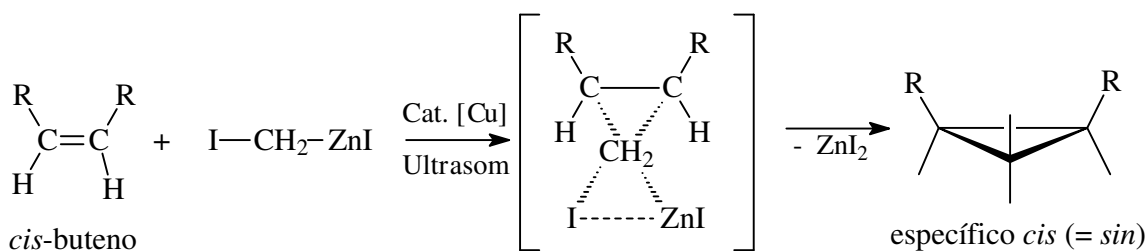
Se tiver inserção e (ciclo)-adição ao mesmo tempo, a separação dos produtos fica difícil - embora ter um rendimento inaceitavelmente baixo. Mas existe uma estratégia para evitar a inserção - que quase sempre representa a reação paralela indesejada. A solução do problema fornece a reação de *Simmons-Smith* (ver também p. 786), que aproveita de um reagente onde o carbeno fica estabilizado, quer dizer, menos reativo e, além disso, blindado de um lado. Esta situação se realiza com zinco que pode complexar o carbeno. Pela definição acima, trata-se de um complexo que satisfaz os requisitos de *Fischer*. Existem dois métodos do seu preparo:



A reação de *Simmons-Smith* funciona particularmente bem com alcoóis alílicos (= en-2-ol) ou em en-3-óis (exemplo ver em baixo), onde o grupo hidroxila contribui à estabilização do complexo ativado. Quando se encontra um grupo hidroxila no substrato olefínico cíclico o grupo  $\text{CH}_2$  será inserido em posição *sin* a ela:



Mas também outros alquenos reagem bem usando este complexo zinco-cobre. As sínteses podem ser aceleradas consideravelmente ao aplicar ultrassom <sup>140</sup>.



Uma série de reagentes se conhece hoje para efetuar uma “ciclopropanação” estereoespecífica de alquenos <sup>141</sup>. Além dos sistemas indicados se obtém bons resultados com a mistura de diazometano e CuCl, conhecida como reagente de *Gaspar-Roth*. Também são descritos métodos eletroquímicos onde um dihaleto geminal está ativado *in situ*, na superfície de um ânodo de alumínio ou níquel, para reagir com uma olefina reativa <sup>142</sup>. Em todas essas variações um complexo intermediário com o metal de transição é formado que estabiliza o carbeno. Com este tipo de reagente é mais correto falar de uma espécie “carbenóide” do que de carbeno “livre”. Ela se destaca por ser mais estável e então mais quimosselativa <sup>143</sup>, com o resultado de adição puramente *sin* e nenhum produto de inserção.

**Observação:** estas ciclizações para anéis de três membros não se restringem a olefinas, mas também podem ser feitos no grupo carbonila. Daí o produto seria um oxirano <sup>144</sup> (acesso alternativo à síntese padrão, a ser descrita na p. 215). Mecanismos semelhantes que incluem a adição a uma ligação C=O em vez de C=C, se acham na síntese do éster glicídico segundo *Darzens* (p. 500) e na inserção da sulfurilida (item 10.3.13). A situação eletrônica

<sup>140</sup> Observação: veja a reatividade diferenciada quando estiver presente Ti(IV), ver p. **Erro! Indicador não definido..**

<sup>141</sup> R.A.C. Leão, V.F. Ferreira, S. Pinheiro, Catálise assimétrica na ciclopropanação de olefinas. Quim. Nova **30** (2007) 1721-1731.

A.S.Biland, S.Altermann, T.Wirth, Cyclopropanation of alkenes using hypervalent iodine reagents, ARKIVOC 164-169, 2003, disponível em [http://www.arkat-usa.org/ark/journal/2003/I06\\_Varvoglis/AV-645A/AV-645A.pdf](http://www.arkat-usa.org/ark/journal/2003/I06_Varvoglis/AV-645A/AV-645A.pdf)

D.C.Forbes, E.J.Barrett, D.H.Bright, B.O.Ezell, S.M.Stinson, Diastereocontrol in Catalytic Intermolecular Cyclopropanation Reactions: A Study in Copper Catalysis; disponível em <http://www.jyi.org/volumes/volume2/issue1/articles/stinson.html>

<sup>142</sup> S. Sengmany, E. Léonel, J. P. Paugam, J. -Y. Nédélec, Tetrahedron **58** (2002) 271-277.

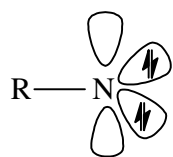
<sup>143</sup> A afirmação de se ter uma carbeno singleto que faz reações eletrocíclicas é próxima, mas ainda não comprovada ao detalhe.

<sup>144</sup> V.K. Aggarwal, A. Ali, P. Coogan, A novel procedure for the synthesis of epoxides: application of Simmons-Smith reagents towards epoxidation. J.Org.Chem. **125** (1997) 8628.

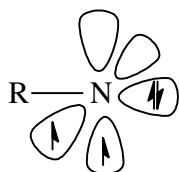
em olefinas e aldeídos/cetonas, porém, é diferente devido à polarização da dupla ligação C=O. Enquanto na adição a uma C=C um mecanismo sincronizado é mais plausível, a reação num grupo polar favorece mais um processo iônico, onde as novas ligações  $\sigma$  são formadas em sequência.

#### Formação de ciclos de três membros contendo nitrogênio, a partir de nitrenos

Os nitrenos, também chamados de imenos ou azenos, assemelham-se aos carbenos em todos os aspectos de reatividade; isolá-los é igualmente impossível. Eles existem, ou em estado tripleto ou singlete, com todas as consequências reacionais.

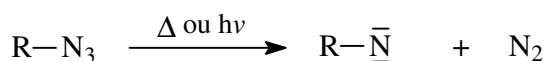


Nitreno singlete



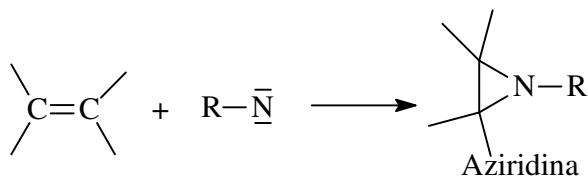
Nitreno tripleto

#### Método padrão do preparo de nitrenos: (uma alternativa é descrita na p. 241)



Azida

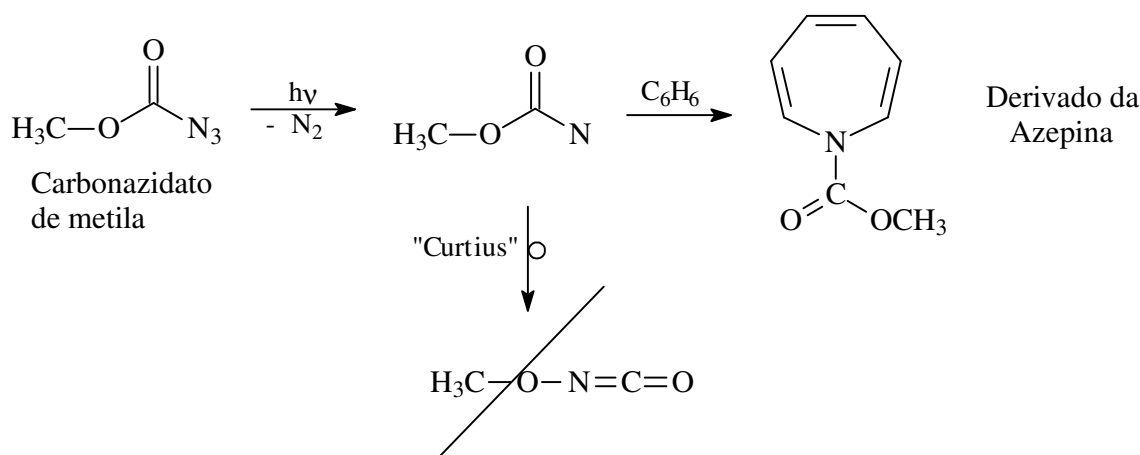
Sua reação típica é, em analogia aos carbenos, a cicloadição em olefinas simples:



Existe um reagente precursor derivado do ácido carbônico que é suficientemente estável para ser armazenado. Trata-se do carbonazidato de metila<sup>145</sup>. Sua utilização é especialmente confortável porque somente sob irradiação com luz UV o nitreno reativo é liberado.

Exemplo de inserção de nitreno, com benzeno sendo a fonte de duplas ligações:

<sup>145</sup> Um composto igualmente armazenável, para a geração de carbenos é a tosilmetilnitrosamida, ver p. **Erro!**  
**Indicador não definido..**



Ao olhar no nitreno intermediário percebemos o parentesco estrutural com os nitrenos dos ácidos carboxílicos,  $\text{R}-\text{C}(\text{O})\text{N}$ , para os quais foi constatada a facilidade de sofrer rearranjo de *Curtius* (p. 376). Surpreendentemente, este rearranjo não acontece no nitreno carbônico. Em vez de sofrer rearranjo para o oxoisocianato, reação ocorre exclusivamente entre o nitreno e as duplas ligações  $\text{C}=\text{C}$  do substrato. Uma "inserção", reação paralela observada nas reações do carbeno, igualmente fica ausente. Os grupos  $\text{C}=\text{C}$  podem ser de quase qualquer fonte: olefinas isoladas, polienos conjugados ou até aromáticos, conforme ilustrado acima. A altíssima eletrofilia do nitreno se exprime particularmente nesta última reação, onde superou até a estabilidade aromática (que conta com cerca de  $150 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , ver p. 275).

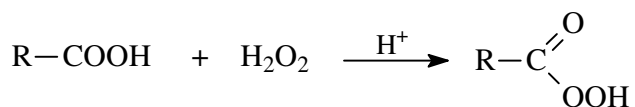
#### Formação de ciclos de três membros contendo oxigênio: epoxidação por perácidos

Bem mais fácil do que a criação dos anéis de ciclopropano e da aziridina, é a síntese do heterociclo de três membros contendo oxigênio, denominado de oxirano (ou epóxido, nome raciofuncional). O acesso aos oxiranos é comumente uma cicloadição entre alquenos e oxigênio ativado, quer dizer, eletrofílico. A fonte deste oxigênio eletrofílico pode ser água oxigenada ou um perácido carboxílico (ver p. 284). Alternativas a este método são pouco aplicadas (ver síntese alternativa dos oxiranos via íldeos, p. 709; via metileno, p. 214; via  $\alpha$ -cloroéster, p. 500).

O uso de perácidos tem vantagens sobre a  $\text{H}_2\text{O}_2$ , livre pelos seguintes motivos:

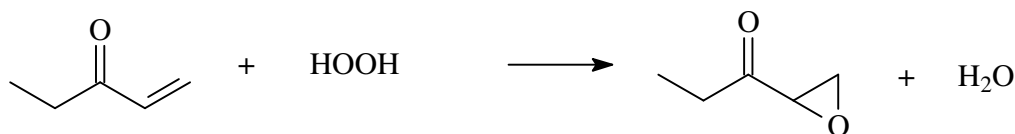
- Perácidos misturam-se melhor com o reagente (a maioria dos alquenos é apolar) e então aumentam a área de contato facilitando a reação;
- são menos perigosos ( $\text{H}_2\text{O}_2$ , especialmente em altas concentrações, pode causar explosões graves!);
- reagem mais rápida e completamente do que  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

Os perácidos podem ser facilmente produzidos numa etapa prévia (sob alto padrão de segurança), a partir do ácido carboxílico e  $\text{H}_2\text{O}_2$ :



A própria água oxigenada usa-se apenas em epoxidações de olefinas que são pobres em elétrons, isto é, que têm retiradores de elétrons em posição vinílica.

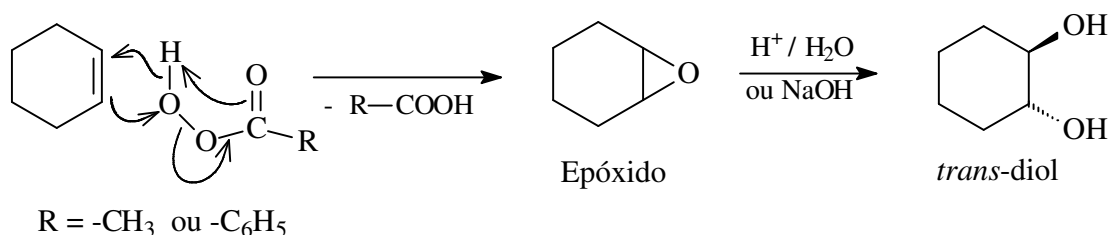
Por exemplo:



Etilvinilcetona  
(grupo carbonila =  
retirador de elétrons)

Seja por água oxigenada ou por perácidos, a epoxidação é uma cicloadição limpa à dupla ligação C=C. Isso sugere um mecanismo sincronizado, então uma verdadeira reação eletrocíclica, envolvendo um oxigênio singlete. Se fosse via oxigênio tripleto (o que é o estado comum no oxigênio atmosférico!), poderíamos esperar produtos paralelos sendo resultado de uma reação radicalar em etapas. Isso não é o caso.

Uma importante reação consecutiva do epóxido é a sua saponificação que fornece 100% o *trans*-diol (ver também p. 612):



Um outro tipo de abertura do anel do epóxido, mais raro, leva a um ilídeo (ver p. 712); um rearranjo no anel epóxido após ataque nucleofílico, ver nota de rodapé 288 na p. 451.

### 3.5.2 Excurso: Síntese assimétrica

Certamente, um aprofundamento do assunto da síntese assimétrica fica além do objetivo de um texto introdutório. Todavia, por fim de melhor entendimento do capítulo a seguir, a epoxidação de *Sharpless*, seja apresentado neste lugar um resumo de que chama muita atenção desde os anos 80 e se tornou uma das áreas mais pesquisadas dentro da síntese orgânica moderna.

As moléculas biológicas, como sabemos hoje, são construídas de maneira altamente estereo-específicas. Em cada carbono *sp*<sup>3</sup> que tem quatro diferentes grupos ligados, têm-se dois possíveis arranjos destes grupos, enquanto os isômeros se compõem igual mão esquerda e mão direita. São, portanto, chamados de enantiômeros (em grego: *εναντιος* =

opostos; μέρος = parte), têm as mesmas propriedades físicas e químicas, com exceção do seu comportamento óptico ao serem expostos à luz polarizada. O comportamento é conhecido como "quiralidade" (grego: χειρ = mão). O que é tipicamente diferente nos enantiômeros é sua função biológica e medicinal.

Às vezes é aconselhado, em vez de procurar o centro assimétrico apenas em um carbono  $sp^3$  em particular, olhando na molécula como toda. Daí se percebe que existem muitos outros arranjos com a característica de segurar quatro ou mais grupos diferentes em posição estereo-espacial definida. Alguns exemplos:

- Alenos (com arranjo de duplas-ligações acumuladas, do tipo  $>C=C=C<$ ); ver p. 128.
- Polímeros estereoregulares (por exemplo, PP isotático, ver p. 165)
- Fosfinas,  $PR_1R_2R_3$  (o par de elétrons não-ligantes no P ocupa o mesmo espaço do que um dos grupos R); ver p. 698; também os fosfinóxidos,  $O=PR_1R_2R_3$ .
- Compostos heterocíclicos (= ciclos contendo pelo menos um átomo que não seja carbono), especialmente os ciclos pequenos, com pelo menos um carbono  $sp^3$ ; alguns destes são tópicos deste capítulo.

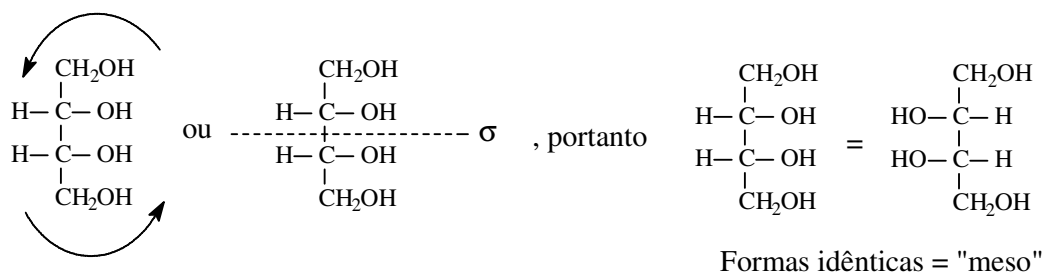
Além dos enantiômeros temos os "**diastereoisômeros**", especificando pares de isômeros ópticos que não se apresentam como mão esquerda e mão direita, ou seja, que não podem ser levados à identidade por simples espelhamento. Os diastereoisômeros, ao contrário dos enantiômeros, têm propriedades físicas e químicas (ligeiramente) diferentes, que, às vezes, permitem uma separação por cromatografia ou por cristalização fracionada ou uma derivatização química de um dos isômeros.

Tipicamente formam pares de diastereoisômeros àquelas moléculas com dois ou mais centros assimétricos. Aplicando as regras "R, S" de *Cahn-Ingold-Prelog* (ver nota de rodapé 3, na p. 18), podemos afirmar que uma mudança estereoquímica em somente um dos centros assimétricos fornece um par de diastereoisômeros. Por outro lado, a mudança em todos os centros assimétricos ao mesmo tempo, pode levar a um par de enantiômeros (condição para sua distinguibilidade é a ausência de um eixo de simetria; neste último caso as duas moléculas são idênticas, a ser mostrado por uma simples rotação da molécula por  $180^\circ$ . A forma especificada se chama de "**meso**").

Exemplos: os açúcares de 4 carbonos, representados na projeção de *Fischer*:



Já a forma reduzida destes açúcares não tem antípoda; é uma forma só, além disso é opticamente inativa:



Os isômeros ópticos, tanto os diastereoisômeros quanto os enanciômeros, podem exercer funções biológicas totalmente diferentes. Por esta razão, a natureza fornece esses compostos com alta seletividade, na verdade com uma definição de 100%. Diz-se que as reações biológicas ocorrem de maneira estereo-específica. Nas sínteses do laboratório, por outro lado, a enancioseletividade chega raramente a 100%, e qualquer preponderância de um dos isômeros requer técnicas sofisticadas e esforços extraordinários. A medida do sucesso de uma síntese assimétrica é o excesso enantiomérico, abreviado de "%ee", que define a prevalência de um dos dois isômeros ópticos:

$$\%ee \text{ em R} = \frac{m(R) - m(S)}{m(R) + m(S)} \cdot 100; \text{ em analogia: } \%ee \text{ em S} = \frac{m(S) - m(R)}{m(R) + m(S)} \cdot 100.$$

Menos usado é a expressão do excesso diastereoisomérico, "%de", cuja definição é análoga,  $\%de \text{ em A} = \frac{m(A) - m(B)}{m(A) + m(B)} \cdot 100$ .

50%ee significa uma mistura de partes iguais de cada enanciômero, também conhecida como mistura racêmica. A maioria das sínteses no laboratório fornece este tipo de mistura, infelizmente. Esta mistura aplicada aos seres vivos, no entanto, pode provocar duas reações diferentes, cada uma seja característica por um dos enanciômeros. Neste aspecto podemos incluir as áreas medicinal-farmacêutica, agroquímica e alimentos. Na maioria dos produtos racêmicos podemos contar com respostas paralelas da natureza ou com baixa eficiência - o que torna sua aplicação inaceitável, às vezes, até catastrófica. Um exemplo seja o remédio "Contergan", uma mistura racêmica de uma bis-imida chamada de talidamida, que foi aplicado nos anos 60 do século passado, onde um dos enanciômeros tem um forte efeito sedativo, enquanto o outro causa deformações no feto quando ingerido por mulheres grávidas. No mais tardar desde a tragédia da talidamida, a indústria farmacêutica procura estratégias de produzir remédios com alta pureza óptica.

Em geral, podemos definir a síntese assimétrica como reação química que transforma uma molécula aquiral (neste caso também chamada de pro-quiral), em uma molécula quiral, enquanto os dois enanciômeros (ou diastereoisômeros) são produzidos em quantidades desiguais.

Podemos classificar a síntese assimétrica em 4 estratégias:

- Aproveitamento do chiral pool,
- Indução assimétrica,

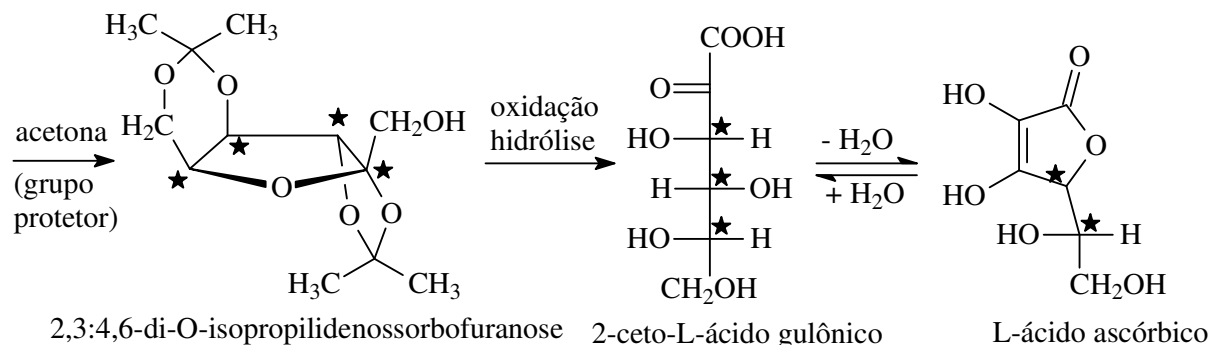
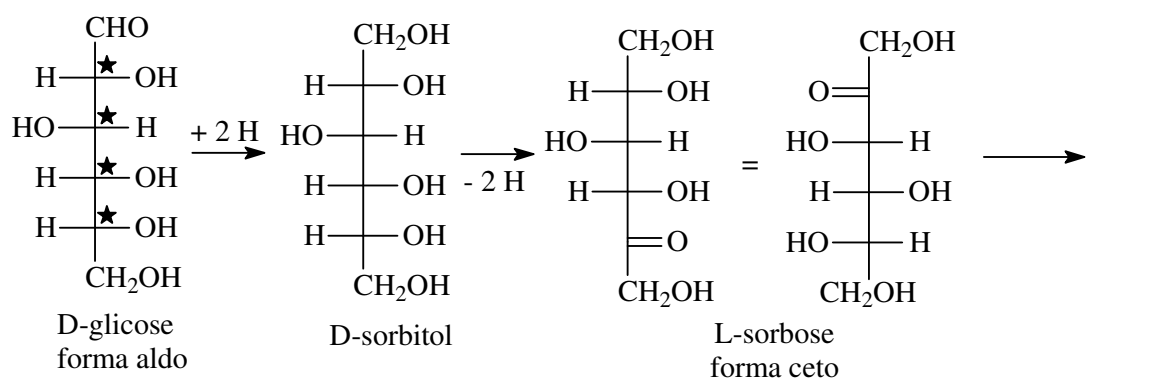


- Catálise assimétrica,
- Uso de auxílios assimétricos.

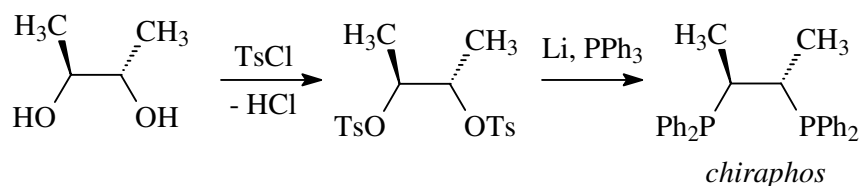
### 1) Modificações de moléculas do *chiral pool*

É a síntese a partir de matéria-prima fornecida pela natureza, opticamente pura. O número de substâncias que podemos sintetizar por este método é limitado, porque até hoje quase exclusivamente se usam açúcares e L-aminoácidos como material de partida. Também se conhecem sínteses usando diversos ácidos, tais como (S)-ácido láctico, (S)-ácido málico, (S,S)-ácido tartárico e (S)-ácido glutâmico (os ânions destes ácidos são frequentemente usados como ligantes em catalisadores quirais, ver item 3, a seguir).

Um exemplo bonito é a síntese do ácido ascórbico (= vitamina C), a partir da D-glicose:



Outra síntese do *chiral pool* é a partir do ácido tartárico, produzindo o *chiraphos* (ver p. 698), por sua vez usado como ligante em complexos que servem na catálise assimétrica (ver mais em baixo):



Para chegar na molécula-alvo, caso essa tenha grupos funcionais bastante diferentes da molécula de partida, requer muitas etapas de síntese e purificações, o que torna o processo demorado, caro e de baixo rendimento (ver p. 563, para realizar as desvantagens de etapas preparativas consecutivas).

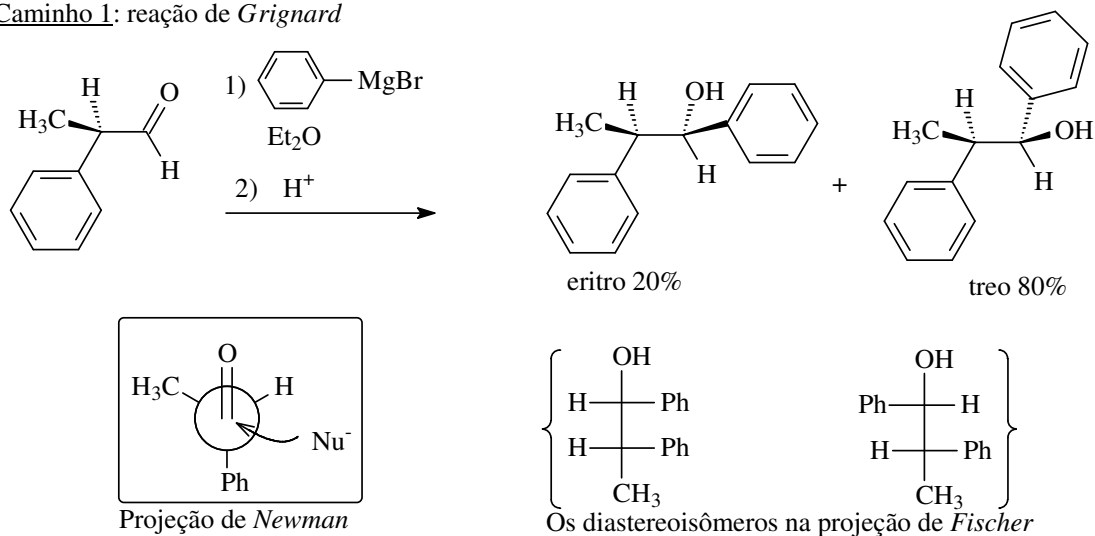
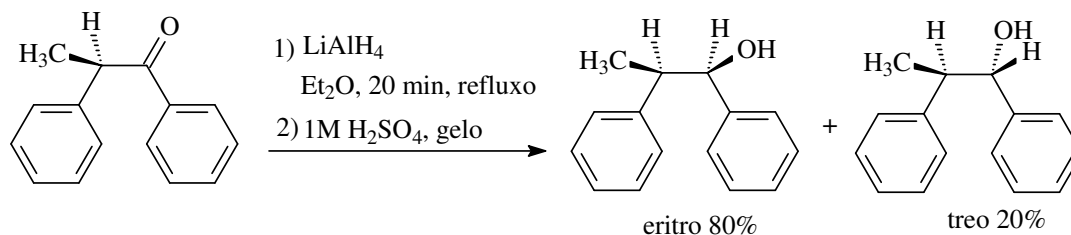
Importante é que em cada etapa de substituição nos temos certeza que não ocorra via  $S_N1$ . Conforme o dito na p. 20, isso iria causar racemização e a pureza óptica seria perdida para sempre. Somente valem então etapas de  $S_N2$ . Também valiosas e sempre bem vindas as etapas eletrocíclicas, no ideal uma reação *de Diels-Alder* (p. 247), também a serem mencionadas as eliminações *cis* (= pirólises, ver p. 140), por serem as reações mais estereo-específicas da síntese orgânica.

## 2) Indução assimétrica

A criação de um novo centro assimétrico, a partir de um agrupamento "pro-quiral" pode ser influenciada pela presença de um grupo quiral na sua vizinhança. Este efeito se conhece como **indução assimétrica**. Especialmente bem estudada é a indução por um grupo assimétrico, em posição  $\alpha$  ao grupo carbonila. Neste caso segue-se a regra de *Cram* (1952), que formulou o seguinte:

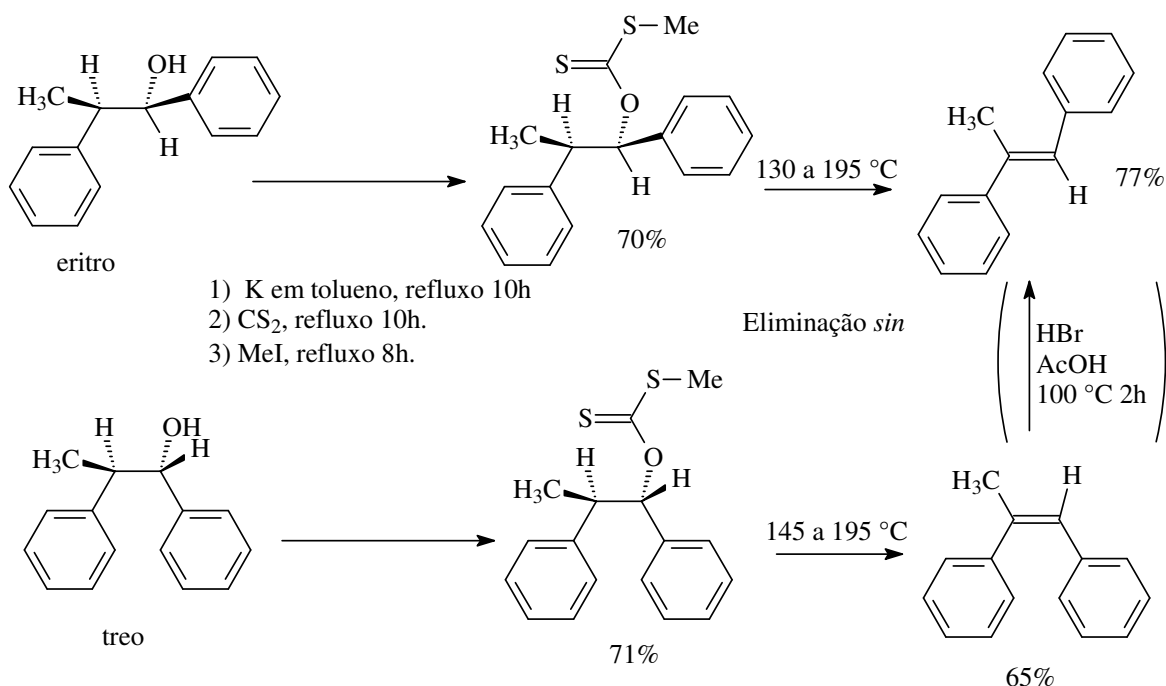
A formação preferencial de um diastereoisômero pode ser prevista pelo espaço que o grupo atacante tem para chegar ao centro pro-quiral. Isto requer aquela conformação rotacional onde os grupos menos volumosos do carbono  $\alpha$  mostram em direção à trajetória do atacante.

*Cram* arramou esta afirmação na síntese estereosseletiva do 1,2-difenil-1-propanol, por dois caminhos diferentes. Especialmente clara fica a situação espacial, na projeção de *Newman*; a nomenclatura dos produtos se evidencia mais claramente, a partir da projeção de *Fischer*.

Caminho 1: reação de GrignardCaminho 2: redução por hidreto

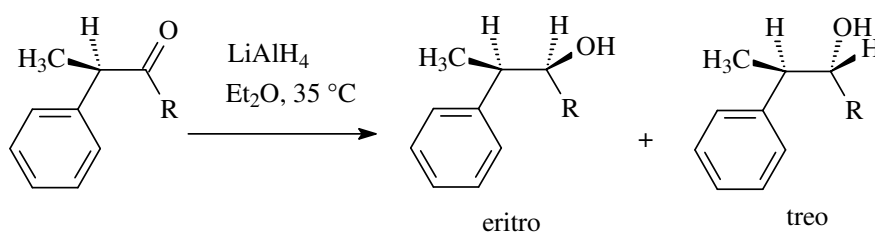
Em ambos os caminhos o nucleófilo aproxima-se ao grupo carbonila do mesmo lado. O lado preferencial é mostrado na projeção de *Newman*. Porém, no caminho 1 o nucleófilo é  $\text{Ph}^-$  (reagente de *Grignard*, ver p. 416), enquanto do caminho 2 o nucleófilo é o hidreto,  $\text{H}^-$  (p. 586).

Interessante também como ele comprovou os distereoisômeros formados: por pirólise de *Tchugaeff* (ver p. 140):



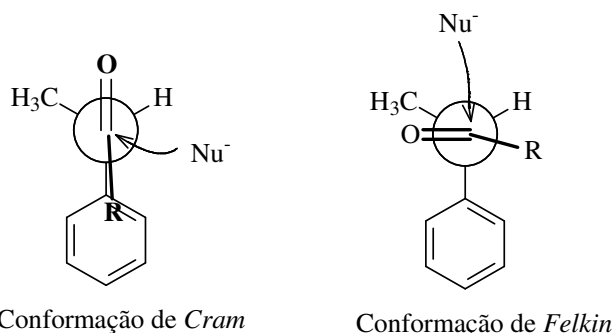
O modelo de *Cram* foi refinado duas vezes: em 1968 por *Felkin* e em 1973 por *Nguyen Trong Anh*.

*Felkin* constatou uma falha do modelo de *Cram* quando o outro vizinho do grupo carbonila, no caso do aldeído um simples H, seja mais volumoso (isto é o caso em cetonas). Na projeção de *Newman*, no penúltimo gráfico, pode-se ver que este grupo está em posição eclipsada, com o mais volumoso substituinte do carbono assimétrico - certamente uma situação desfavorável. E achou mais: quando maiores os dois substituintes em questão, melhor a estereosseletividade!



Substituinte R	Relação eritro : treo
Me	74 : 26
Et	76 : 24
i-Pr	83 : 17
t-Bu	98 : 02

Portanto, *Felkin* procurou a explicação em uma outra conformação no estado de transição:



Finalmente, o refinamento por *Nguyen*<sup>146</sup> incluiu a posição e os tamanhos dos lobos dos orbitais moleculares do agrupamento  $>C=O$  e levou em consideração o correto ângulo de ataque em compostos carbonilados (ver ângulo de *Bürgi-Dunitz*, p. 387).

Embora da plausibilidade e da previsão correta de diastereoisômeros, esses modelos não são livres de exceções. Nestes todos exemplos foram considerados os efeitos estéricos, principalmente. Quando se sobrepõem efeitos eletrônicos, atuando entre o grupo em posição  $\alpha$ , o nucleófilo atacante e o oxigênio do grupo carbonila, então podemos contar com desvios destes modelos. Também a presença de metais ácidos de *Lewis*, com poder de complexação, os produtos deviam das regras estabelecidas<sup>147</sup>. Existem também teorias e modelos sobre o efeito dos substituintes em posição  $\beta$ , em relação ao grupo carbonila<sup>148</sup>.

### 3) Catálise assimétrica<sup>149</sup>

Síntese a partir de material pro-quiral, acelerando especificamente a formação de um dos possíveis enantiômeros. O centro pro-quiral geralmente é um carbono  $sp^2$  (um grupo carbonila, como visto acima, ou um alqueno) no qual se adiciona um nucleófilo, tornando-o em um carbono  $sp^3$  sendo novo centro assimétrico. A estereosseletividade implica que o próprio catalisador tem que ser quiral e opticamente puro. A epoxidação de *Sharpless* apresentada a seguir é um exemplo desta estratégia; outros são:

- Hidrogenação de epóxidos ou cetonas, com catalisadores de Ru ou Rh em forma de complexos com ligantes quirais (recorra p. 585 para a técnica, e p. 698, para os ligantes cabíveis do tipo fosfina). A hidrogenação assimétrica de uma olefina pro-quiral, usando um catalisador de *Wilkinson* com ligantes quirais do tipo fosfina, foi o trabalho pioneiro nesta área, para o qual W.S. *Knowles* (1968) ganhou o prêmio *Nobel* em 2001, junto a *Sharpless*.
- No mesmo ano, *Noyori* conseguiu uma ciclopropanação em estireno<sup>150</sup>, ainda em baixo excesso enantiomérico (somente 6%ee).

<sup>146</sup> N.T. Anh, O. Eisenstein, J-M. Lefour, M.E. Dau, J.Am.Chem.Soc. **95** (1973) 6146.

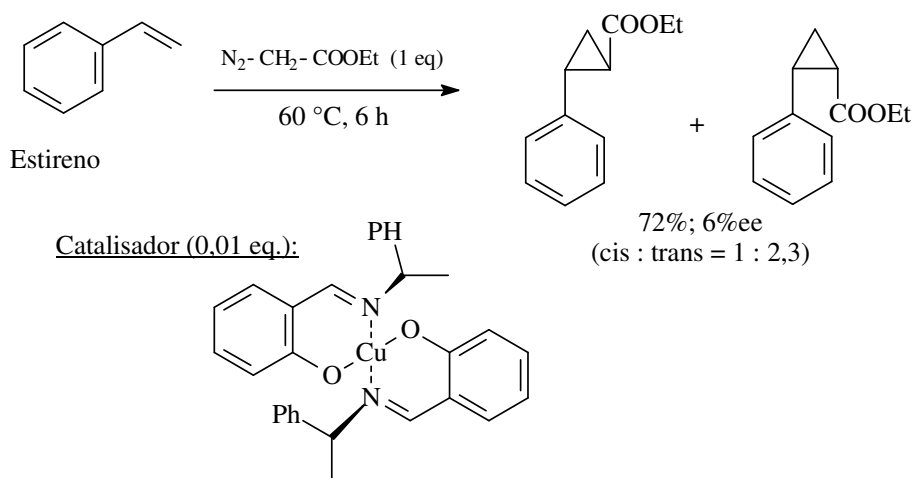
<sup>147</sup> Uma ótima abordagem sobre o desenvolvimento dos modelos de adições no grupo carbonila, encontra-se no site:

[http://evans.harvard.edu/pdf/smnr\\_2000-2001\\_Siska\\_Sarah.pdf](http://evans.harvard.edu/pdf/smnr_2000-2001_Siska_Sarah.pdf) (acesso em outubro de 2010)

<sup>148</sup> D.A. Evans, M.J. Dart, J.L. Duffy, M.G. Yang, J.Am.Chem.Soc. **118** (1996) 4322.

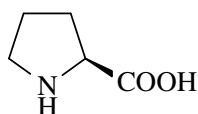
<sup>149</sup> As reações catalisadas por enzimas devem ser incluídas nesta categoria, também. Essa discussão, porém, fica fora do âmbito deste livro. Um exemplo é dado na p. **Erro! Indicador não definido..**

<sup>150</sup> H. Nozaki, H. Takaya, S. Moriuti, R. Noyori, Homogeneous catalysis in the decomposition of diazo compounds by copper chelates: Asymmetric carbenoid reactions. *Tetrahedron* **24** (1968) 3655-3669.

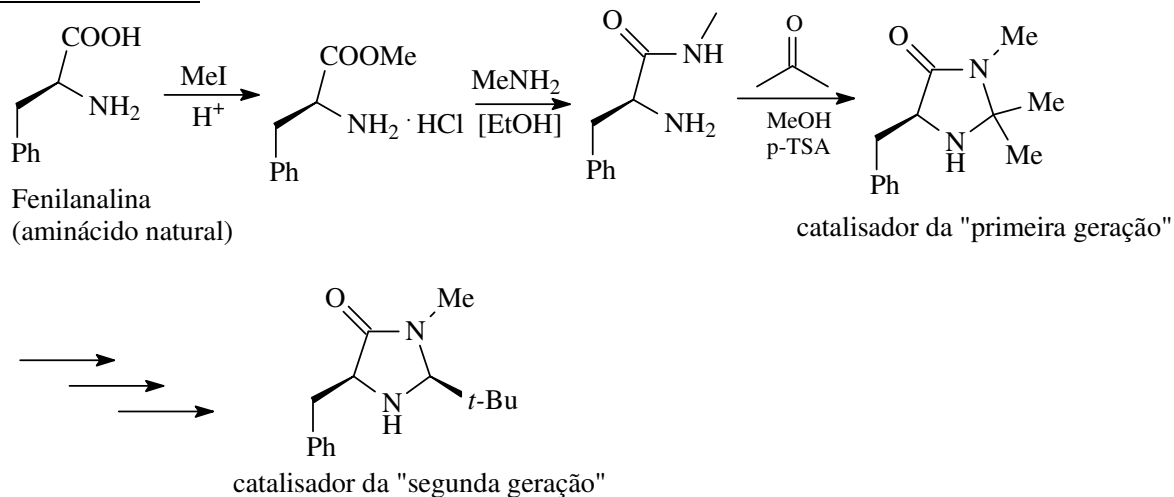


- Em sínteses catalisadas por uma N-base, o catalisador orgânico clássico pode ser substituído por uma N-base quiral, proveniente de aminoácidos opticamente puros. Aprovaram-se, neste sentido, as seguintes bases:

Prolina:  
(aminoácido natural)



Imidazolidinonas:



Esses catalisadores básicos foram aplicados com sucesso na síntese assimétrica de *Diels-Alder*, na condensação aldólica, condensação de *Knoevenagel* (p. 497), na adições de *Michael* (p. 503), condensações de *Mannich* (p. 475), síntese de *Stetter* (p. 448), na reação de *Baylis-Hillman* (p. 512) e na epoxidação de *Shi*<sup>151</sup>, entre outras.

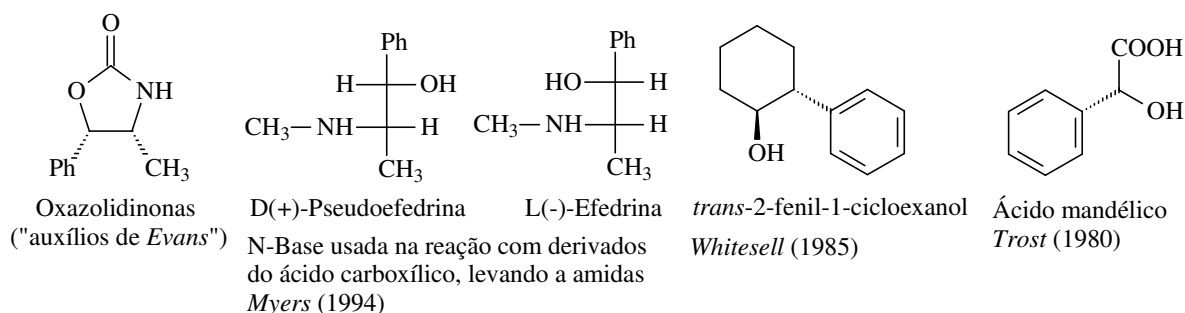
<sup>151</sup> H. Tian, X. She, L. Shu, H. Yu, Y. Shi, J. Am. Chem. Soc. **122** (2000) 11551.

Além dos catalisadores feitos pelo homem, existem muitos exemplos de catálise biológica, então feita por enzimas <sup>152</sup>. Existem até exemplos de sínteses catalisadas por enzimas isoladas ou ainda vivas dentro da célula <sup>153</sup>.

Entre todas as estratégias de síntese, a catálise assimétrica é o método mais limpo, eficiente e mais promissor em termos de versatilidade e relação custo-benefício.

#### 4) Auxílios assimétricos

Os auxílios assimétricos são pequenas moléculas usadas numa rota sintética de maneira intermediária. Por este motivo, sua fixação no material de partida não deve ser muito firme, para que o auxílio possa se abstraído facilmente, após ter induzido ou promovido, a etapa assimétrica da síntese. Assim, eles ganham o caráter de grupos protetores, ou melhor falado, de promotores.



#### Separação enanciosseletiva

Além das quatro estratégias principais de se produzir seletivamente um enantiômero, existe também a possibilidade de produzir a molécula-alvo de forma não seletiva (= mistura racêmica), para depois separar esta mistura por métodos cromatográficos especificados <sup>154</sup>. Este caminho pode acarretar altos custos, caso o material de partida e/ou os reagentes da síntese forem muito caros. Então, estes caminhos devem ser seguidos somente em casos de sínteses baratas e/ou quando se aproveita dois dois enantiômeros separados (o que é um caso raro).

Em sínteses multi-etapas, a etapa da purificação por cromatografia sempre é um processo caro e demorado, portanto é indicado aplicá-lo quando se obtém um composto intermediário de alto valor agregado, ou logo antes de empregar um reagente precioso.

Um exemplo para um recheio opticamente ativo para uma coluna cromatográfica é *Chirasil-Val* (marca registrada da *Varian Inc.*), usado em separações analíticas e semi-preparativas por cromatografia gasosa:

<sup>152</sup> G. Rothenberg, *Catalysis: concepts and green applications*, Wiley-VCH Weinheim 2008

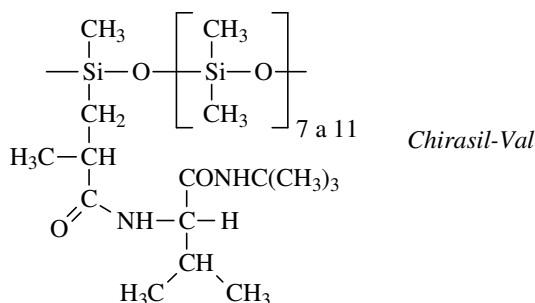
<sup>153</sup> Introduções a este assunto podem ser acessadas pela internet (vistas em 10/2010):

<http://centres.exeter.ac.uk/biocatalysis>; <http://www.biotech.kth.se/biochem/biocatalysis>;

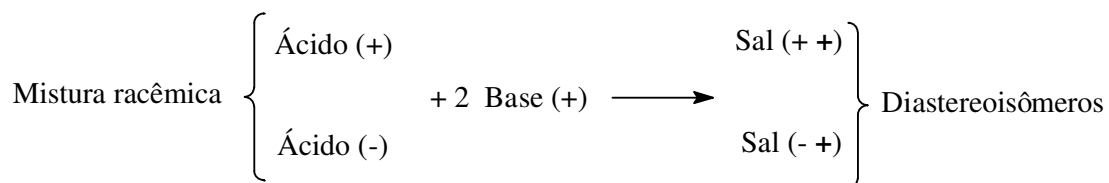
[http://web.mit.edu/professional/short-programs/courses/principles\\_applications\\_biocatalysis.html](http://web.mit.edu/professional/short-programs/courses/principles_applications_biocatalysis.html)

<sup>154</sup> G. Subramanian (Ed.), *A practical approach to chiral separations by liquid chromatography*, VCH Weinheim (1994).

D. Vetter, *Präparative chirale Trennungen*, *Nachrichten aus der Chemie*, **58** (2010) 466.

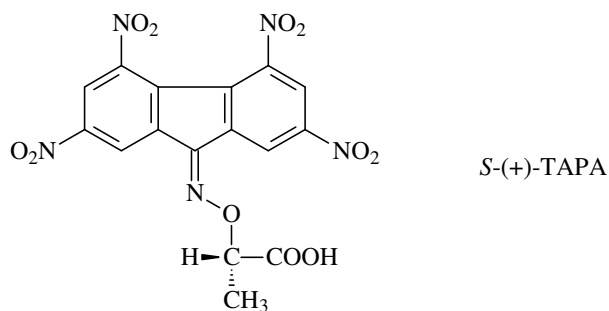


Em casos especiais se consegue a separação de uma mistura racêmica, através da derivatização química. Como já dito acima, os dois enantiômeros, quando reagem com um reagente opticamente puro, então formam um par de diastereoisômeros cujas propriedades físicas são diferentes o suficiente para se conseguir uma separação por cristalização fracionada. Às vezes nem precisa-se de ligações fortes: ao juntar o substrato racêmico com grupo ácido e uma base opticamente ativa, forma-se um sal de baixa solubilidade que pode ser submetido à cristalização fracionada:



Uma vez os diastereoisômeros separados, o reagente auxiliar deve ser abstraído para se obter o enantiômero desejado. No exemplo acima basta tratar o sal com um ácido mineral forte, para expulsar o ácido opticamente ativo. Em toda analogia pode-se separar uma mistura racêmica de um substrato básico, tratando-a com um ácido opticamente puro (por exemplo, *S*-(+)-10-cânfora-ácido-sulfônico ou *S*-(+)-3-bromocânfora-9-ácido-sulfônico). Em casos de bases de *Lewis* pobres em outros grupos funcionais, pode-se tentar separar os enantiômeros via complexo de *charge-transfer* usando o reagente de *Newman* (TAPA = 2-(2,4,5,7-tetranitro-7-fluorenilidenoaminoxí)-ácido propiônico; ver fórmula abaixo).

Resumindo: a metodologia da separação enantiosseletiva corresponde à síntese assimétrica via auxílios, descrita no item 4, logo acima. Única diferença é o momento da sua aplicação: mais no início (auxílios) ou mais no final (separação), de uma síntese multi-etapa.





Finalmente, seja lembrada da possibilidade de prender seletivamente um dos enantiômeros, especialmente se for uma substância apolar e com poucas funções químicas (parafinas, organo-halogenados, hidrocarbonetos saturados, éteres, etc.), em forma de cristais mistos com a uréia (W. Schlenck Jr., 1952). A uréia tem a propriedade de cristalizar no sistema hexagonal, em duas formas enantioméricas, um parafuso de mão esquerda, outro de mão direita - qual destes se forma depende das condições experimentais (adição de um cristal que inicia a nucleação enantiosseletiva).

Por este método foi possível separar a mistura racêmica de 2-clorooctano. Ao oferecer a grade da uréia de parafuso à direita, então podem formar-se dois diferentes adutos, (uréia direita + *R*-2-clorooctano) e (uréia direita + *S*-2-clorooctano), que não se compõem como espelhados e, portanto, mostram solubilidades diferentes. Os dois adutos podem ser submetidos à cristalização fracionada - um método especialmente brando e simples.

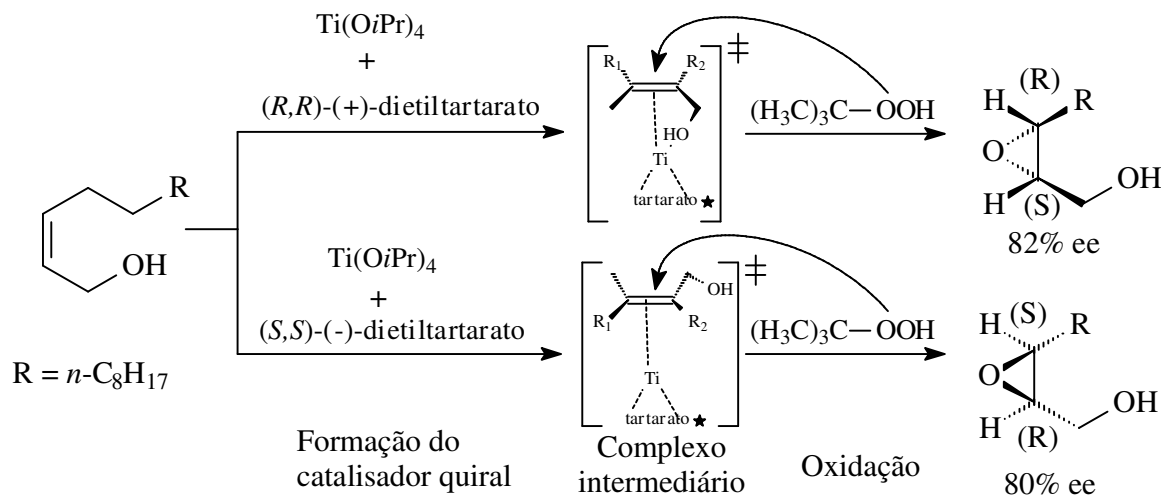
Fim do excuro "Síntese assimétrica".

#### A epoxidação de alcoóis alílicos segundo Sharpless (1980)

A epoxidação estereocontrolada é aplicada hoje em escala industrial, no setor farmacêutico principalmente. O inventor desta estratégia, K.B. Sharpless (MIT), foi credenciado com o prêmio *Nobel* em 2001.

Trata-se da epoxidação estereosseletiva de alcoóis alílicos proquirais. O catalisador quiral<sup>155</sup> é preparado a partir de ésteres do (+)-ácido tartárico e o *i*-propóxido de titânio(IV). O meio oxidante é *t*-butilidroperóxido. O catalisador em conjunto com o meio oxidante é conhecido como "reagente de Sharpless".

Um exemplo reacional da síntese completa seja a epoxidação do (Z)-2-tridecenol<sup>156</sup>:

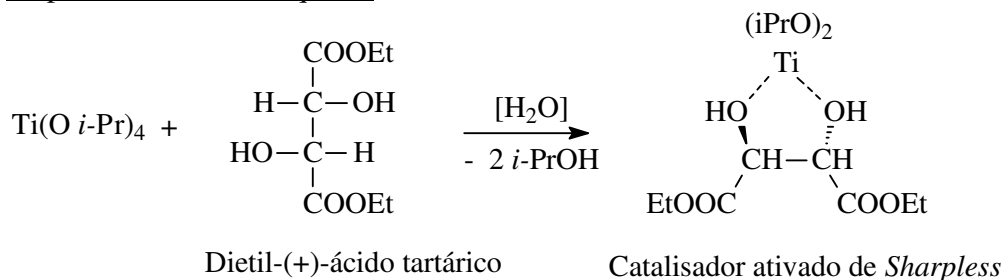


<sup>155</sup> R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, John Wiley New York 1994  
E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Editores), *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*, Springer Heidelberg 2000

<sup>156</sup> M.G. Finn, On the mechanism of Assymmetric Epoxidation with titanium-tatrate catalysis. Em: A. Morrison (Ed), *Assymmetric synthesis* 5, 247 (1985)

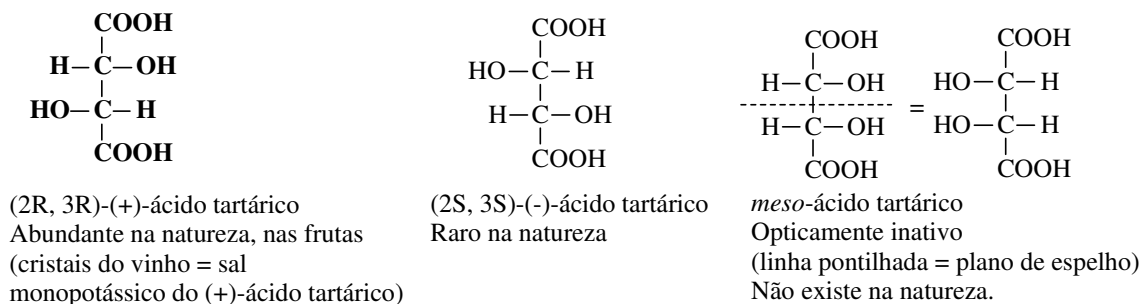
Estão indicadas as configurações absolutas dos dois carbonos assimétricos em cada produto. Com este método se consegue a produção de um dos enantiômeros em aproximadamente 80% de excesso em cima do outro (**ee** = **enantiomeric excess**, ver p. 216).

Preparo do catalisador quiral:

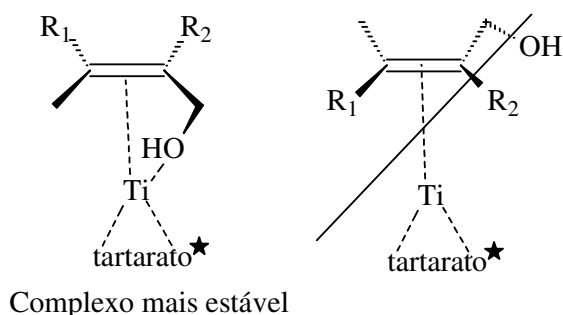


O titânio(IV) é um centro ácido de *Lewis* em volta do qual se agrupa certo número de bases (= fontes de elétrons  $\pi$  ou elétrons  $n$ ). Como complexo inicial foi escolhido  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  que tem alta energia interna e ligações Ti-O distantes, devido ao impedimento espacial entre os grupos isopropilas. Assim é fácil trocar estes ligantes isopropóxidos por outros, menos volumosos. Isto é, no caso, o ligante quelante dietiltartarato e também o substrato olefínico que formará mais adiante, um complexo  $\pi$  com o titânio. O dietiltartarato, aliás, foi feito a partir de ácido tartárico que existe na natureza ("chiral pool"), de forma opticamente pura.

Projeções de *Fischer* do ácido tartárico:



Uma vez o complexo entre o tartarato e o Ti(IV) se formou, o catalisador está pronto para receber o substrato de álcool alílico, na esfera coordenativa do metal. A aproximação da dupla ligação C=C do substrato, ao Ti(IV) leva a um complexo  $\pi$ , enquanto o grupo -OH do substrato se orienta preferencialmente em uma direção, devido ao ambiente assimétrico do catalisador. Podemos também dizer: um dos dois lados enantiotópicos do substrato olefínico é complexado de preferência, estabelecendo maiores forças ligantes do tipo dipolo-dipolo ou ligações de hidrogênio, com o tartarato que é o ligante vizinho no catalisador.

Modelo simplificado do complexo intermediário diastereomérico:

Neste complexo intermediário está bloqueada (pelo metal) especificamente uma face da dupla ligação, enquanto a outra fica livre. Acrescentamos o reagente oxidante agora, ele ataca o ligante olefínico especificamente pelo lado acessível.

Explicação da coordenação estereosseletiva do álcool alílico: O complexo Ti-tartarato é quiral. Quando recebe mais um ligante pro-quiral resultam dois complexos diastereoisômeros. Lembre-se de que as propriedades físicas e químicas de diastereoisômeros realmente são diferentes. A diferença mais significativa em nosso exemplo é a energia interna do complexo, ou seja, a sua estabilidade termodinâmica. Ao longo do caminho reacional, podemos afirmar que este complexo forma-se, para falar em termos de diagrama de reação (Figura 25, na p. 279), perto do estado de transição. Quando mais estável o complexo, mais rápida pode ser percorrida a etapa difícil da reação, ou seja, um dos epóxidos é formado mais rapidamente (= controle cinético). Por outro lado, este isômero não precisa ser necessariamente o produto mais estável.

Marcante para a catálise assimétrica é que o substrato não é fixado no catalisador por ligação forte covalente, mas somente atraído por ligações secundárias e fracas e/ou repulsado por impedimento espacial.

A epoxidação de *Sharpless* representa, como vimos no cap. 3.5.2 (p. 216), somente uma de várias estratégias de efetuar uma síntese assimétrica<sup>157</sup> que todas são de suma importância para a síntese moderna. Além de aproveitar de complexos  $\pi$  diastereoisoméricos, existe também a possibilidade de estabilizar substratos quirais ou pro-quirais, em complexos ácido-base<sup>158</sup> (ver lista de possíveis ácidos e bases quirais, na p. 219). Conforme a classificação dada, o complexo quiral de Ti(IV) de *Sharpless* enquadra-se como auxílio assimétrico, mas também tem as características de um catalisador.

Outros exemplos para síntese assimétrica são referidas brevemente nas pp. 350, 391 e 586.

Epoxidação de *Corey-Chaykovsky*

No capítulo 10, particularmente na p. 709, são apresentados ilídeos, inclusive os sulfurilídeos (ver também "olefinação de *Julia*", p. 151), sendo espécies altamente reativas e versáteis, especialmente em reações de dupla substituição, onde repõem o heteroátomo

<sup>157</sup> M. Nogrady, *Stereoselective Synthesis*, VCH Weinheim 1987

<sup>158</sup> B.M.Trost (editor), *Stereocontrolled Organic Synthesis*, Blackwell, Oxford 1994

das ligações C=O, C=N- e C=S, fornecendo uma nova dupla ligação C=C. Como um carbono desta nova ligação provém do íldeo, então podemos classificar essas reações, cujo protótipo é a reação de *Wittig* (p. 686), como olefinações (terminologia introduzida na p. 740).

Aqui sejam apresentados os sulfurilídeos como geradores de ciclos de três membros!

Em analogia aos íldeos organo-fosforados e organossilício, os sulfurilídeos também se adicionam à dupla ligação polar, que pode ser:

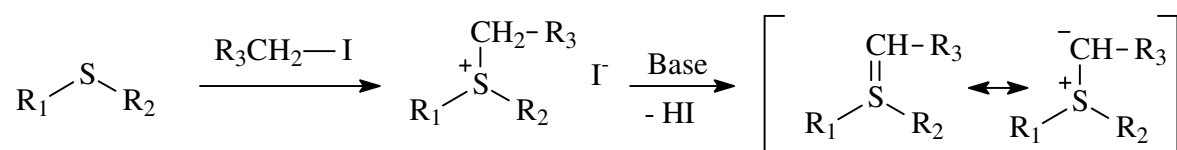
- (C=O) de cetonas e aldeídos
- (C=N-) de iminas, e, uma novidade:
- às ligações (C=C) em compostos carbonilados  $\alpha,\beta$ -insaturados (= sistemas *Michael*, ver p. 502).

A reação do íldeo com essas duplas ligações polarizadas pode então tomar duas direções: os produtos primários podem sofrer eliminação e sai o enxofre junto a um dos heteroátomos duplamente ligado (esquema da olefinação);

Ou, pela surpresa da sociedade química:

O enxofre sai sozinho do produto primário, deixando atrás um ciclo de três membros. Esse último caminho vamos discutir a seguir.

Esquema geral da formação do sulfurilídeo:

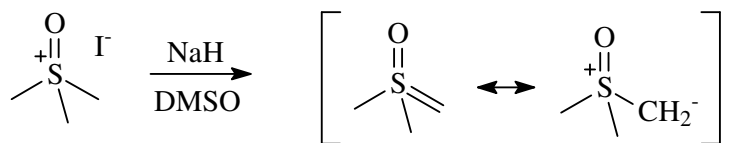


Sulfurileno - sulfurilídeo

Base típica é hidreto de sódio ou  $LiAlH_4$ . Os poderes redutores destas bases ajudam, ao mesmo tempo, manter o enxofre no seu estado de oxidação mais baixo possível, o NOX = -2.

Uma variação desta é o uso de um sulfóxido, em vez de um sulfeto sendo material de partida. Na última etapa, na desprotonação, o efeito retirador pelo oxigênio está muito bem vindo. Com este apoio, a formação do íldeo prossegue até mesmo sem necessidade de usar uma base tão forte. Existem muitos exemplos onde a desprotonação foi efetuada por um alcóxido ou até por NaOH <sup>159</sup>. O metilídeo de dimetiloxossulfônio, também conhecido como "o reagente de *Corey-Chaykovsky*", é uma valiosa alternativa ao metilídeo de dimetilsulfônio; pode ser facilmente obtido, a partir do iodeto de trimetilsulfoxônio. Como o enxofre neste composto tem um NOX intermediário, sua sensibilidade tanto frente oxidantes quanto redutores, fica elevada (ver as reações redox típicas na p. 651).

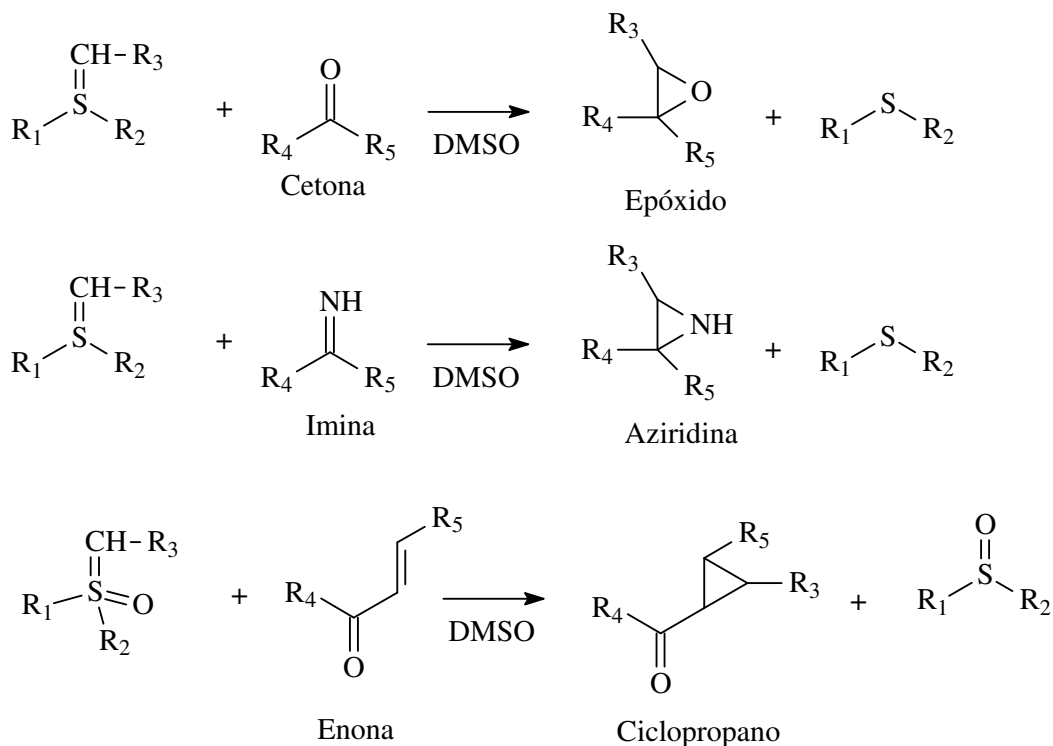
<sup>159</sup> S. Chandrasekhar, Ch. Narasimulu, V. Jagadeshwar, K.V. Reddy, Tetrahedron Lett. **44** (2003) 3629; R.J. Paxton, R.J.K. Taylor, Synlett. **2007**, 633.



Metilídeo de dimetilsulfoxônio  
"Reagente de *Corey-Chaykovsky*"

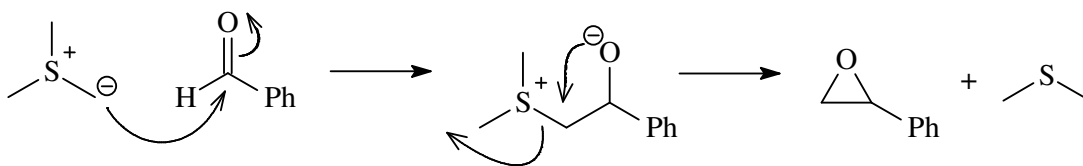
O carbono negativado do sulfurilídeo atua a seguir como nucleófilo, atacando o carbono positivado em um dos reagentes referido acima. Solvente típico é dimetilsulfóxido (DMSO).

Esquema geral da reação de *Corey-Chaykovsky*:

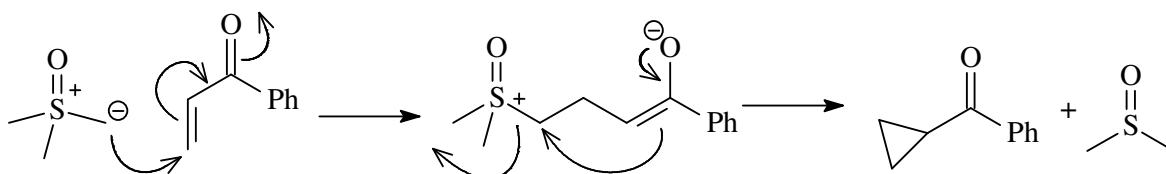


#### Mecanismo:

Cada um dos produtos contém um anel de 3 membros, para o qual constatamos alta energia interna. Visto essa desvantagem termodinâmica, podemos questionar o porquê desta reatividade. Certamente, o enxofre não mostra a mesma atração ao oxigênio do que, por exemplo, o fósforo, o titânio ou o silício. Isso explica a diferença reacional da epoxidação de *Corey-Chaykovsky*, em comparação à olefinação de *Wittig*, *Tebbe* ou *Peterson*, respectivamente (ver esquema de vista geral na p. 740). O oxigênio do aldeído não procura juntar-se ao enxofre, mas permanece ligado ao carbono do aldeído/cetona. A consequência é o anel do oxirano (a ciclização para a aziridina em toda analogia):



Na última reação do esquema geral temos uma adição 1,4 numa enona, isto é, um ataque nucleofílico numa ligação C=C pobre em elétrons. Essa reatividade das enonas será discutida em extenso no capítulo 6.6.1 (p. 503), que trata da adição de *Michael*. Segue também aqui uma ciclização inesperada, no caso a ciclopropanação, que envolve a mudança de um carbono duplo ligado, para o carbono segundo mais próximo.



Não é observado o ataque do O negativo ao S positivo, mesmo se todas as condições espaciais sejam favoráveis (seria um ciclo de 6 membros).

Que tipo de grupo **R<sub>3</sub>**, representado no esquema geral, facilita a formação do sulfurilídeo?

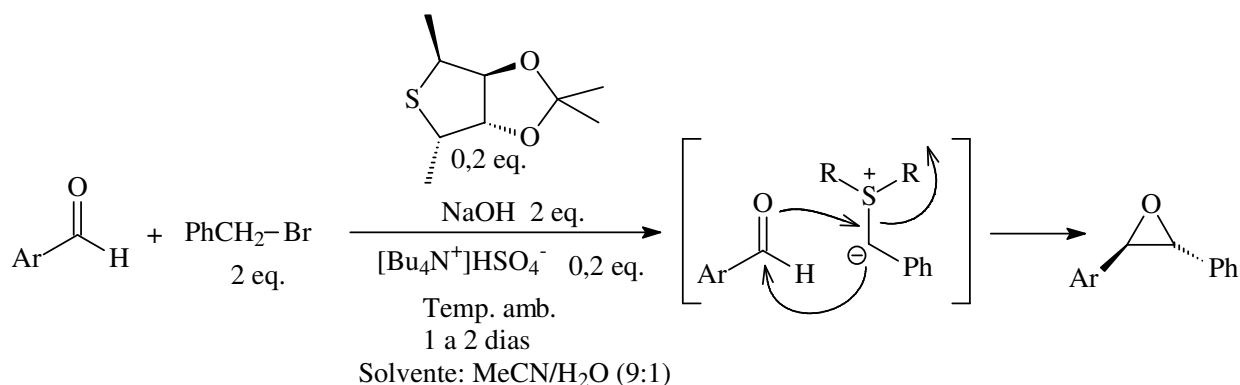
São em geral os grupos que estabilizam o carbânion em posição  $\alpha$ , ou, melhor falado, os que não desfavorecem a formação do carbânion através de efeitos +I ou +M. Sendo assim, qualquer grupo alquila seria menos favorável do que um simples hidrogênio, pois o carbânion secundário é menos estável do que o primário (isto é, oposto dos carbocátions, ver p. 42). Portanto, na maioria das reações de *Corey-Chaykovsky* se transfere simplesmente o grupo metileno. Efeito estabilizante ao carbânion se espera, por outro lado, do grupo **R<sub>3</sub>** = Ar. Lembre-se que em posição benzílica tanto o ânion quanto o carbocátion fica estabilizado, devido à conjugação com os elétrons  $\pi$ , isto é, a distribuição da carga pelo anel. É claro que um grupo clássico retirador de elétrons, tal como o grupo carbonila<sup>160</sup>, estabiliza o carbânion bastante, também.

Uma outra questão interessante é a escolha dos grupos **R<sub>1</sub>** e **R<sub>2</sub>** - especialmente caso estes grupos formem um complexo quiral com o enxofre<sup>161</sup>. O sulfurilídeo enantiotópico, quando aproximar-se a um centro proquiral (no exemplo a seguir representado pelo benzaldeído), então forma-se preferencialmente um dos epóxidos enantioméricos<sup>162</sup>:

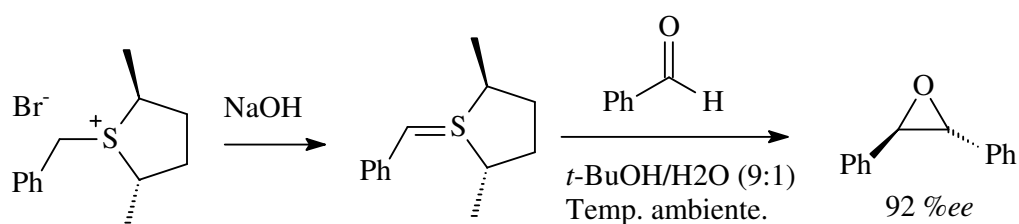
<sup>160</sup> A. Hartikka, P.I. Arvidsson, J.Org.Chem. **72** (2007) 5874.

<sup>161</sup> Review: V.K. Aggarwal, J. Richardson, Chem.Comm. **2003**, 2644.

<sup>162</sup> M. Davoust, J.F. Briere, P.A. Jaffres, P. Metzner, Design of sulfides with a locked conformation as promoters of catalytic and assymetric sulfonium ylide epoxidation, J.Org.Chem. **70** (2005) 4166.



ou

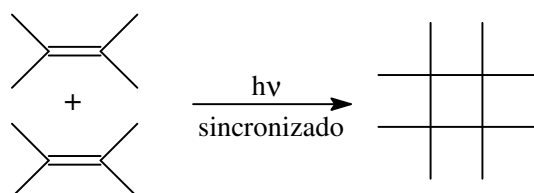


Este método se torna especialmente atrativo porque o sulfeto quiral,  $\text{R}_1\text{SR}_2$ , adiciona prontamente um grupo alquila, geralmente providenciado por halogenetos  $\text{R}_3\text{-X}$ . O primeiro exemplo do esquema acima deixa claro que o sulfurilídeo,  $\text{R}_3=\text{SR}_1\text{R}_2$ , após entrar em reação com o benzaldeído, abstrai o sulfeto quiral da partida. Isso acontece no complexo representado em colchetes. Daí o sulfeto tem o papel de catalisador. E realmente, em relação ao benzaldeído foram consumidos apenas 0,2 equivalentes do sulfeto quiral.

Aqui abre-se então a oportunidade de se obter epóxidos quirais, usando apenas quantidades catalíticas do sulfeto quiral. Como o método é relativamente novo, os custos e a eficiência deste processo ainda não são otimizados. Mas constatamos que a reação de *Corey-Chaykovsky* pode se tornar uma verdadeira alternativa à epoxidação assimétrica de *Sharpless* (p. 227).

### 3.5.3 Cicloadição para ciclos de 4 membros

O método mais aplicado para formação de ciclos de quatro membros é a cicloadição [2+2], sob ativação fotoquímica, porque este anel é extremamente difícil por métodos iônicos (ver p. 455).



Segundo as regras de *Woodward-Hoffmann* (p. 201) a cicloadição [2+2] é uma reação fotoquímica, enquanto uma ativação térmica é impedida por causa da simetria dos orbitais de fronteira das duas olefinas, responsáveis para a criação das novas ligações  $\sigma$ . Em uma pequena porcentagem do substrato olefínico a luz ultravioleta (de preferência UV tipo C;  $\lambda < 200$  nm) consegue elevar um dos elétrons  $\pi$  mais energéticos (HOMO) para o orbital LUMO (= HOMO\*<sup>163</sup>), com as seguintes consequências:

1. a molécula torna-se mais reativa, de modo geral,
2. a distância entre os carbonos aumenta e os ângulos entre as ligações mudam ligeiramente, já que um elétron foi elevado a um orbital anti-ligante,
3. a molécula torna-se mais reativo em particular, frente uma olefina não-ativada. Isto se deve à inversão da simetria invertida de HOMO e LUMO do estado fundamental. Sendo assim, basta aproximarem-se nas posições certas para fecharem o ciclo de 4 membros.

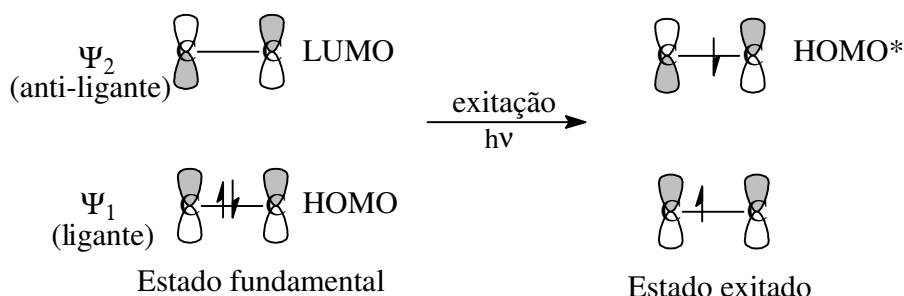


Figura 14. MOs da olefina, antes e depois da irradiação com luz UV

O elétron elevado (vamos chamá-lo de HOMO\*, conforme a Figura 14), induz a criação das novas ligações  $\sigma$ , atacando o orbital LUMO da outra olefina que não foi excitada. Isto é possível porque o HOMO\* e o LUMO da olefina não excitada têm a mesma simetria, ímpar. Na próxima figura pode-se verificar que os lobos escuros e os lobos claros estão interagindo. Isto é a condição indispensável para uma reação sincronizada. Os lobos dos orbitais de fronteira se juntam e então formam duas novas ligações  $\sigma$ .

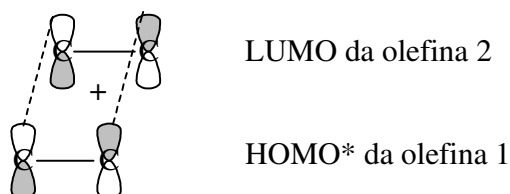


Figura 15. MOs de fronteira com simetria favorável à cicloadição [2 + 2]

Na lista das consequências em cima falta ainda um ponto relevante:

4. Junto com a elevação fotoquímica do elétron para o LUMO, a regioselectividade do substrato se inverte.

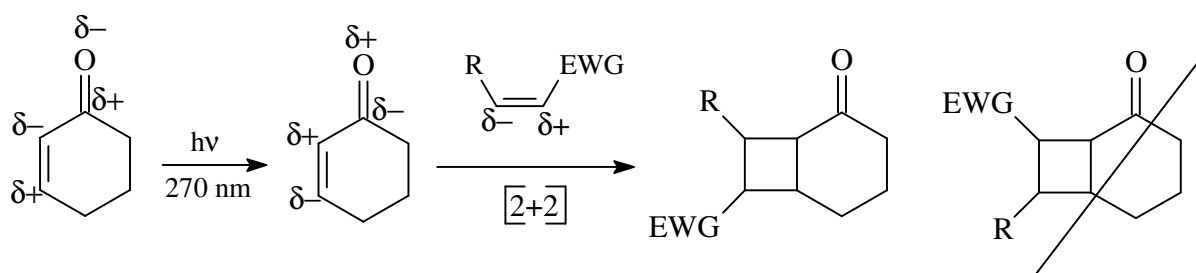
<sup>163</sup> Pela definição, o LUMO do estado fundamental é o mesmo orbital molecular que o HOMO do estado excitado. Esse último é assinalado aqui por "HOMO\*".



Essa regra pode ser formulada mais em geral:

Em virtude da excitação eletrônica, os fenômenos de polarização observados na molécula no estado fundamental se invertem.

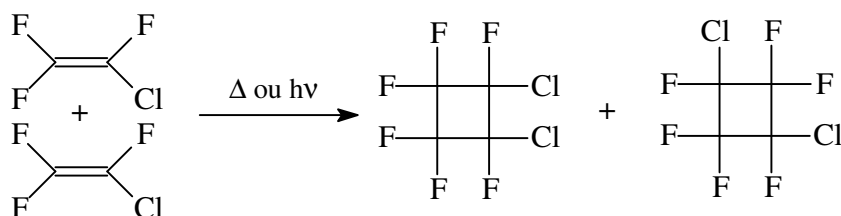
Um bom exemplo seja uma cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada que facilmente absorve luz na região do UV tipo B. Como seria extensamente discutido nas reações de *Michael* (cap. 6.6), o carbono  $\beta$  é polarizado positivamente. Isto se inverte pela absorção de luz. Uma outra olefina com ligação C=C ligeiramente polarizada se adiciona neste substrato, de acordo com as polarizações (isto é, oposto ao sentido dos estados fundamentais):



"EWG" é a expressão mais usada para grupos retiradores de elétrons (Electron Withdrawing Group).

#### Exceções das regras de Woodward-Hoffmann

Algumas olefinas perfluoradas mostram um comportamento excepcional e podem também ciclicizar sob ativação térmica:

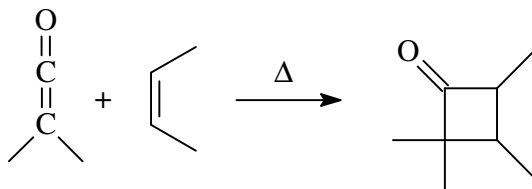


Neste exemplo pode-se esperar uma mistura de isômeros constitucionais (além dos possíveis estereoisômeros, *sin* e *anti*-(1,3)-dicloro) porque a cicloadição [2+2] foi feita com olefinas assimétricas.

Então existem cicloadições que desobedecem as regras da simetria dos orbitais de fronteira. Em geral deve-se contar com essa possibilidade, sempre quando um dos participantes é muito reativo (como foi elucidado na p. 65, alta reatividade implica baixa seletividade). Quando isso acontecer não devemos mais falar de mecanismo sincronizado. Em vez disso, ocorre a formação das novas ligações  $\sigma$  em etapas. Naturalmente estão percorridos compostos intermediários de caráter radicalar.

Igualmente conhecidas são cicloadições [2+2] com arinas (p. 322) e cetenos que não requerem da foto-ativação. Cetenos reagem rápida e completamente com nucleófilos (cap.

5.4.2). Na sua ausência eles dimerizam, devido à alta reatividade (p. 373). Na presença de olefinas, finalmente, ocorre uma terceira forma de reação: a ciclização para ciclobutanona.



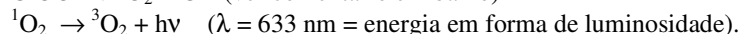
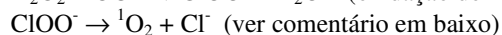
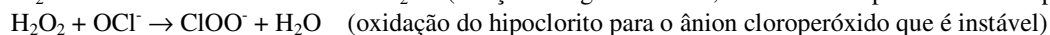
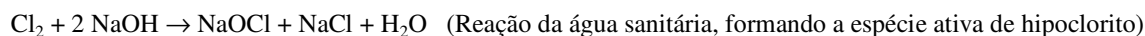
O fato de que as regras da simetria dos orbitais são violadas, pode ser explicado pela alta reatividade dos cetenos. A reação ocorre sob controle termodinâmico (= formação do produto mais estável) e de maneira irreversível. Com seu HOMO de energia bastante elevada aproximou-se ao LUMO da olefina - nem obstante sua simetria desfavorável <sup>164</sup>.

#### Reações com <sup>1</sup>O<sub>2</sub>, oxigênio singlete

O oxigênio singlete, <sup>1</sup>O<sub>2</sub>, representa um poderoso agente oxidante para compostos insaturados. Ele pode ser produzido a partir de oxigênio triplete <sup>165</sup>. <sup>3</sup>O<sub>2</sub> é um birradical que representa o estado fundamental, com 92 kJ·mol<sup>-1</sup> abaixo do oxigênio singlete (ver p. 75). Significa que o <sup>1</sup>O<sub>2</sub> facilmente pode ser produzido a partir do oxigênio "comum", de preferência por luz ultravioleta e/ou na presença de um corante sensibilizador. O oxigênio singlete tem a reatividade de um alqueno pobre em elétrons, assim pode participar em cicloadições [2+2] e também em [2+4], de preferência com alquenos ou dienos ricos em elétrons.

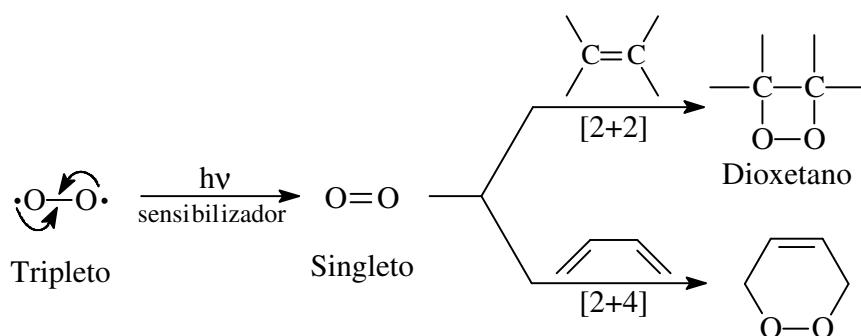
<sup>164</sup> Supostamente a aproximação entre os participantes foi de maneira antarafacial, isto é, com seus eixos principais cruzadas.

<sup>165</sup> Famoso é o experimento em aula de química inorgânica, onde cloro gás é introduzido numa solução resfriada de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> / NaOH. Ocorrem então as seguintes reações, que se evidenciam por uma quimoluminescência de cor rubra:



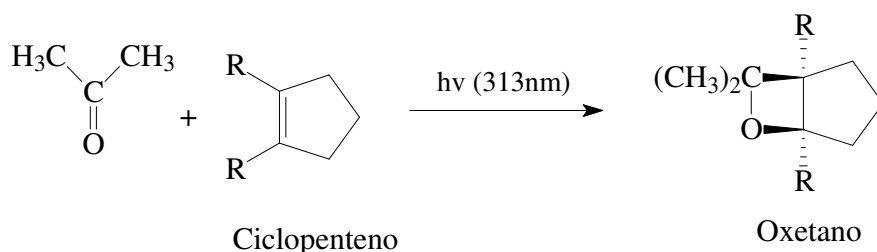
Na terceira etapa desta cascata forma-se o oxigênio singlete, por dois motivos: uma vez pela manutenção dos spins (condição quântica). Outra vez, devido à regra que a decomposição de intermediários energéticos, se tiver oportunidade de formar diferentes produtos, leva ao produto da maior energia interna.

A beleza deste experimento não deve encobrir a alta toxicidade do oxigênio singlete.



### Reação de *Paterno-Büchi*

O grupo carbonila proporciona uma elevada reatividade ao substrato, tanto no próprio grupo  $\text{C}=\text{O}$  quanto nas suas posições vizinhas (= posição  $\alpha$ ). A grande variedade de reações observada em aldeídos, cetonas e seus derivados se deve à polarização da formação  $\text{C}=\text{O}$ , conforme discutido detalhadamente no capítulo 5.5.3. A incidência de luz ultravioleta, na região típica da transição permitida  $\pi \rightarrow \pi^*$  ativa esta ligação mais ainda. Em casos de ausência de outras ligações insaturadas, o substrato com grupo carbonila pode sofrer quebra, principalmente em posição  $\alpha$  (quebra de *Norrish* tipo I, ver p. 102). Este caminho deve ser reprimido ao máximo possível. Caso haver um alqueno presente, duas novas ligações  $\sigma$  podem formar-se a custo das ligações  $\pi$ , formando assim um ciclo de quatro membros, um oxetano. O fato de se obter um produto de estereoquímica definida indica um mecanismo sincronizado, em vez de uma reação radicalar sequencial. Realmente, é uma cicloadição [2+2] conhecida como reação de *Paterno-Büchi* que ocorre entre o orbital ocupado do grupo carbonila ativado ( $\text{HOMO}^*$  de caráter  $\pi$  antiligante) e o orbital vazio da olefina ( $\text{LUMO}$ , igualmente de caráter  $\pi$  antiligante). Ambos os orbitais de fronteira mostram simetria ímpar. Do ponto de vista do alqueno o grupo carbonila se adiciona *cis* à dupla ligação  $\text{C}=\text{C}$  (quer dizer, do mesmo lado; também chamado de "*suprafacial*"):



É bastante simples estabelecer as condições sob quais a reação de *Paterno-Büchi* pode ocorrer. A fotólise é feita em solução já que um dos participantes desta reação, a cetona ou a olefina, geralmente é um líquido. Mais comumente, o substrato com grupo  $\text{C}=\text{O}$  é dissolvido no alqueno. O rendimento em quanta da luz incidida pode ser aumentado pela presença de traços de um foto-sensibilizador, uma substância colorida com absorvância notável na proximidade da energia  $h\nu$ , da luz aplicada.

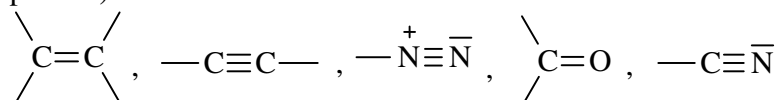
A aplicabilidade da reação de *Paterno-Büchi* é limitada, pois a já referida possibilidade de cisão  $\alpha$  no grupo carbonila pode finalizar em uma série de produtos paralelos. Como o fragmento  $\text{R}-\text{C}=\text{O}$  é um radical, temos que contar com diversas reações em cadeia:

- 1) o fragmento do composto carbonilado pode adicionar-se diretamente à dupla ligação C=C, de maneira linear, conforme descrito na p. 75;
- 2) o radical pode atacar o alqueno em posição alílica, conforme explicado na p. 68;
- 3) o radical pode iniciar a polimerização do alqueno, conforme visto na p. 73.

### 3.5.4 Cicloadição para ciclos de 5 membros

Nesta categoria encaixam as cicloadições 1,3-dipolares. Um componente contribui, em analogia aos exemplos já vistos acima, com dois elétrons  $\pi$  localizados num orbital molecular que envolve dois átomos. Neste contexto será chamado de "dipolarófilo".

Exemplos de dipolarófilos (os primeiros dois são mais adequados, por serem menos polares):



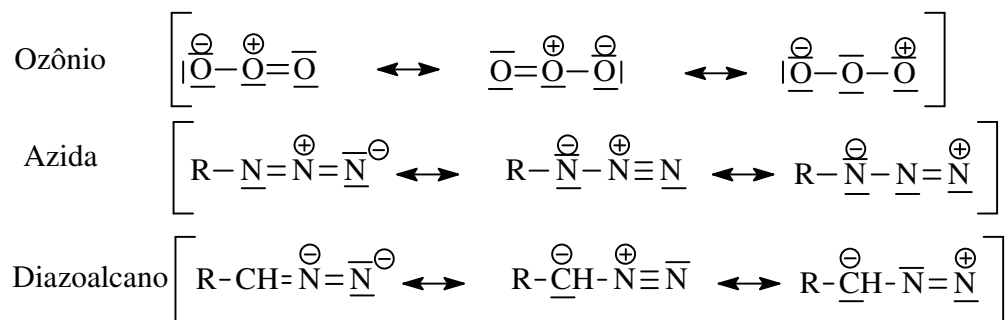
O outro componente, porém, entrega 4 elétrons distribuídos em cima de apenas três átomos. Isto é possível desde que pelo menos um destes átomos seja um hetero-átomo que participa com um par de elétrons não-ligantes <sup>166</sup>. Em primeira linha isto são os elementos do segundo período, oxigênio e nitrogênio, porque seus orbitais de valência são de tamanho semelhante ao dos carbonos. Já os elementos mais pesados (S, P, As, Si, etc.) podem ser envolvidos na ciclização também, porém formam ciclos de estabilidade inferior - tanto no estado de transição como no produto final. Isto se deve ao fato que seus elétrons de valência se encontram em orbitais maiores, então têm menor facilidade de interagir com os orbitais (pequenos) dos carbonos. O movimento sincronizado dos elétrons  $\pi$  e  $n$  fica assim mais difícil. As consequências da presença destes elementos são ciclização mais devagar e produtos cíclicos mais reativos (isto implica, reações consecutivas e degradações).

Do ponto de vista dos elétrons há pouca diferença entre as cicloadições 1,3-dipolares e as reações do tipo *Diels-Alder* (a serem discutidas na p. 243). Ambas envolvem 6 elétrons em conjugação, então podem ser denominadas de cicloadições [4 + 2]. Porém, a polaridade inerente, tanto nos reagentes como no produto cíclico, é mais alta nas adições 1,3-dipolares. Consequentemente, o estado transitório também é bastante polarizado. Podemos concluir que a formação de uma das novas ligações  $\sigma$  é mais prorrogada do que a outra. Mesmo assim, o fato de se obter o produto em elevada estereosseletividade justifica classificar esta reação como pericíclica.

Seguem as fórmulas mesoméricas dos 1,3-dipolos mais utilizados. Note que a última fórmula contém um átomo com apenas um sexteto de elétrons, enquanto nas outras fórmulas todos os átomos vêm com 8 elétrons. Portanto, a última fórmula tem menos peso nesta mesomeria.

Exemplos de reagentes 1,3-dipolares:

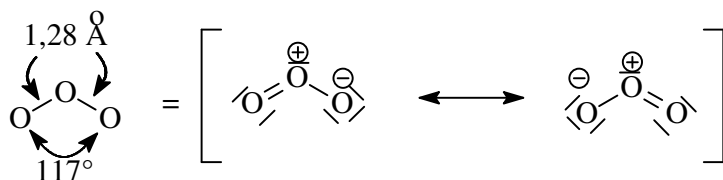
<sup>166</sup> D.L. Boger, S.M. Weinreb, *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press New York 1987



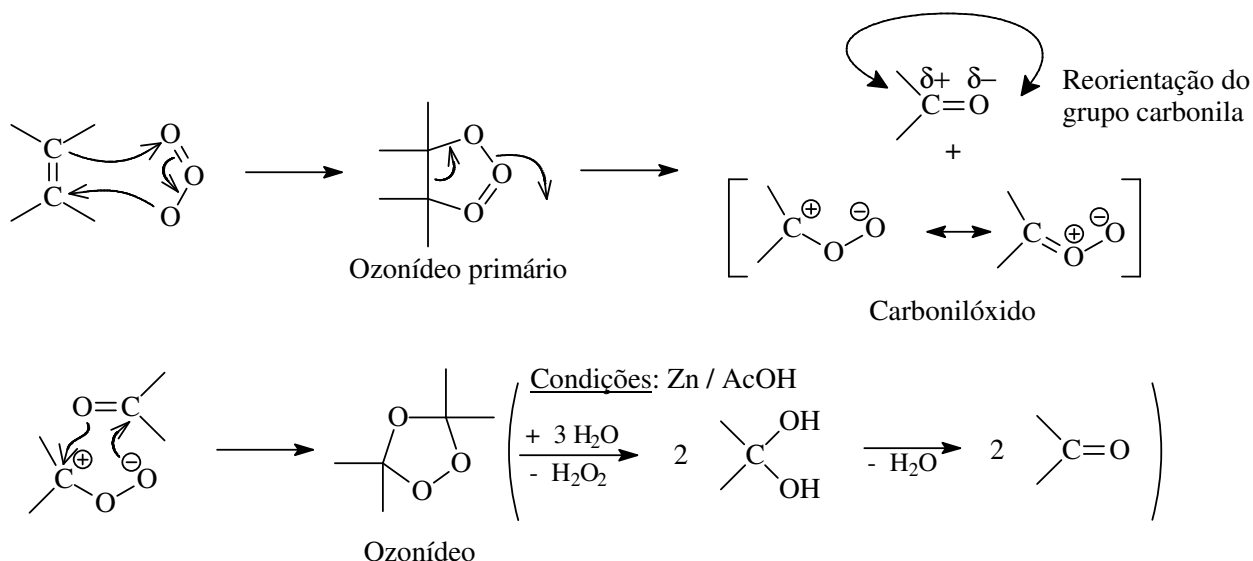
### Ozonólise

Ozônio,  $\text{O}_3$ , é um dos mais poderosos agentes oxidantes, na escala dos potenciais logo abaixo do flúor elementar ( $\epsilon_0(\text{O}_3) = +2,15 \text{ V}$  em ambiente ácido). Pode ser obtido com rendimentos de  $\approx 10\%$ , a partir de  $^3\text{O}_2$  por descarga silenciosa no “Ozonizador de *Siemens*”. A molécula é angulada e tem um momento dipolar de 0,58 D. Ela disponibiliza quatro elétrons para efetuar uma cicloadição sincronizada com olefinas. Por causa da alta reatividade do ozônio a reação com compostos insaturados geralmente é altamente exotérmica e completa; as ozonizações requerem portanto uma boa refrigeração, a maioria delas é feita abaixo de  $0^\circ\text{C}$ . Historicamente a ozonólise tem importância porque foi usada para descobrir as estruturas químicas de material gorduroso (poli-)insaturado, através dos seus fragmentos oxidados: como veremos abaixo, uma dupla ligação  $\text{C}=\text{C}$  que foi oxidada por  $\text{O}_3$ , quebra facilmente em seguida.

### Estrutura eletrônica e geometria do ozônio:



Na primeira etapa da reação com olefinas ocorre a cicloadição 1,3-dipolar, fornecendo o "ozonídeo primário". Este heterociclo é altamente reativo: as ligações na formação  $-\text{O}-\text{O}-$  são ainda mais fracas do que em  $-\text{O}-\text{O}-$  dos peróxidos (ver p. 51). Portanto, segue logo depois da sua formação um segundo movimento sincronizado, isto é, a reversa da cicloadição. Só que esta vez quebra a ligação  $\text{C}-\text{C}$ , liberando um grupo carbonila e um zwitter-íon chamado de "carbonilóxido". Após a virada de um dos fragmentos, encorajada pelas polaridades dos intermediários, uma segunda cicloadição pode ocorrer, formando o ciclo mais estável do "ozonídeo":

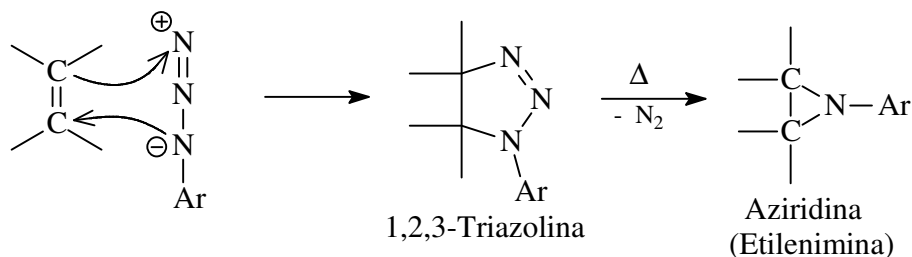


No esquema reacional acima está indicada apenas uma de três possibilidades de degradar o ozonídeo. Isto são:

- 1) Conforme mostrado no esquema acima: degradação redutiva com Zn e ácido acético. Este redutor brando destrói apenas o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> que é subproduto do ozonídeo. Os fragmentos do substrato continuam em forma de aldeídos e/ou cetonas.
- 2) Degradação redutiva na presença de H<sub>2</sub> e Pd: este redutor valente fornece dois alcoóis.
- 3) Degradação oxidativa por adição de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Acrescenta-se, desde o início, mais H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> do que já foi produzido pela hidrólise do ozonídeo, daí a força oxidativa do meio é alta o suficiente, para atacar os aldeídos imediatamente e quantitativamente. Desta maneira todos aldeídos se transformam em ácidos carboxílicos.

### Reação com fenilazida

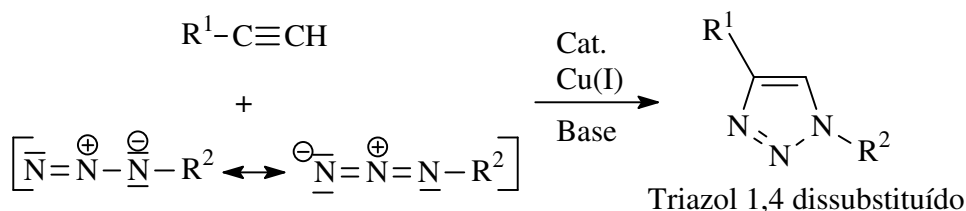
O agrupamento da azida, -N<sub>3</sub>, ao contrário do ozônio, é linear e as distâncias entre os átomos nitrogenados são ligeiramente diferentes. Mas embora ser menos reativo do que o ozônio, reage prontamente com olefinas que, após um aquecimento cuidadoso (!), decaem em N<sub>2</sub> e um ciclo de três membros, a já conhecida *aziridina* (p. 214):



Um outro exemplo reacional de cicloadição com fenilazida está referido no contexto dos aromáticos, p. 320.

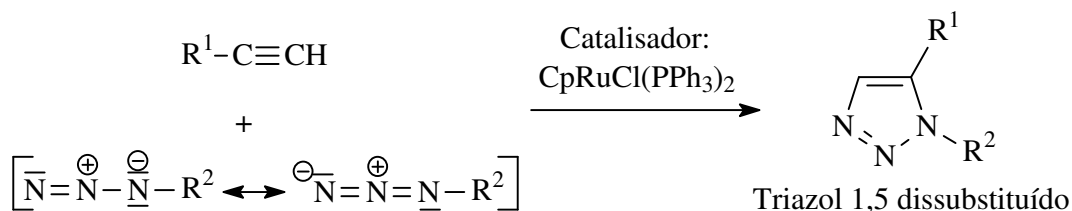
### Reação das azidas com alquinos

Dentro de todas as cicloadições 1,3-dipolares com azidas se destaca a ciclização, usando como dipolarófilo o acetileno ou um alquino com tripla ligação em posição 1, levando ao triazol:



Essa reação foi primeiramente estudada nos anos 70 do século passado, por *R. Huisgen*. Na época ele trabalhou em sistemas anidros e a temperaturas elevadas (o que é bastante ariscado, visto o perigo de explosão das azidas). O significado da reação aumentou bastante quando o grupo de *Sharpless*<sup>167</sup> achou condições mais favoráveis para essa cicloadição. A restrição de trabalhar anidro cai fora quando estiver presente um catalisador de Cu(I). Esse catalisador é geralmente produzido *in situ*, a partir de CuSO<sub>4</sub> (barato) e requer, além de um redutor, de uma base orgânica. A finalidade da base é a desprotonação do alquino (ver p. 128). Solventes típicos nesta reação são os polares apróticos (ver p. 25). Essa reação é tão rápida, completa e irreversível que se criou uma nova expressão, a "**química click**", que deveria expressar a facilidade da reação, igual um clique com os dedos. Certamente uma consequência da estabilidade do produto - que é um aromático.

Pouco mais tarde descobriu-se que, além do cobre, também o rutênio é catalisador desta reação. A diferença é na regioseletividade do produto: enquanto o catalisador de Cu(I) leva seletivamente ao isômero 1,4, o Ru(II) fornece o triazol 1,5 dissustituído.



Mais usado, por enquanto, é o catalisador onde o Ru(II) é complexado por um ligante ciclopentadienila, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>-</sup> ou abreviado *Cp*, e outras bases macias de *Lewis*, tais como trifenilfosfina, PPh<sub>3</sub>.

Desenvolvimento mais recente desta reação é o uso de um alquino de estrutura particular que o deixa mais reativo do que um 1-alquino comum. Usou-se com sucesso o alquino difluorado de ciclooctino<sup>168</sup>. A vantagem deste é que não requer mais da catálise por um

<sup>167</sup> Remarcável é a página do Prof. *Karl Barry Sharpless*:

<http://www.scripps.edu/chem/sharpless/currentresearch.html>

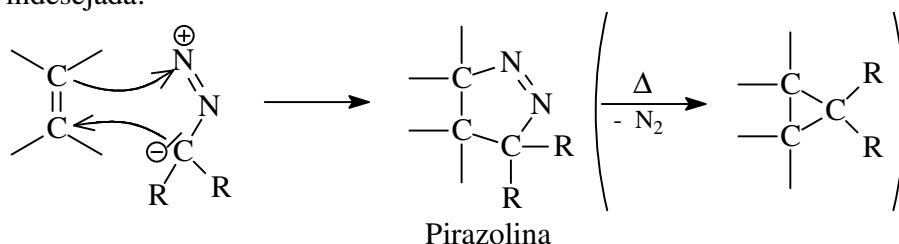
Vista geral sobre o assunto: *S.Borman*, Chemical Engineering News **2002**, "In-situ click chemistry", acessível em <http://pubs.acs.org/cen/coverstory/8006/8006clickchemistry.html>

<sup>168</sup> *C. Bertozzi, J.Baskin, J.Prescher, S.Laughlin, N.Agard, P.Chang, I.Miller, A.Lo, J.Codelli*, Proceedings of the National Academy of Science **2007**; acesso através de <http://www.pnas.org/>

metal (= citotóxico), para que a ciclização decorra igualmente rápida e completa. Esperam-se novas aplicações na biologia com esta reação, especialmente para marcar biomoléculas em células vivas, conectando seletivamente um corante através do anel triazol.

### Reação com diazoalcanos

Os diazoalcanos (ver cap. 11.2), acessíveis por desprotonação de sais de diazônio alifáticos, são altamente reativos. Podem reagir da seguinte maneira que, porém, é quase sempre indesejada:

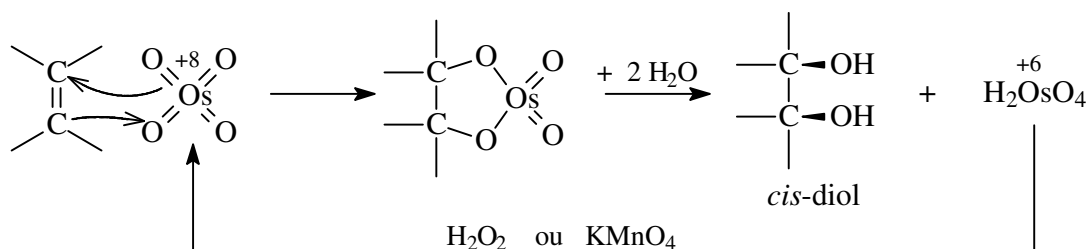


A maioria dos pequenos ciclos com heteroátomos acumulados (= vizinhos) são instáveis. Sempre deve ser levada em consideração uma possível explosão, tanto do reagente quanto do produto cíclico. Portanto, é aconselhado trabalhar com máxima precaução e somente com pequenas quantidades. Note que este acesso ao ciclopropano - mesmo se tiver reagentes idênticos - é diferente ao descrito na p. 205, onde o diazometano se decompõe primeiro, para depois reagir com o alqueno em forma de carbeno.

Observação: Pirazolina e seus parentes aromáticos, pirazol e indazol, são componentes de uma importante classe de corantes.

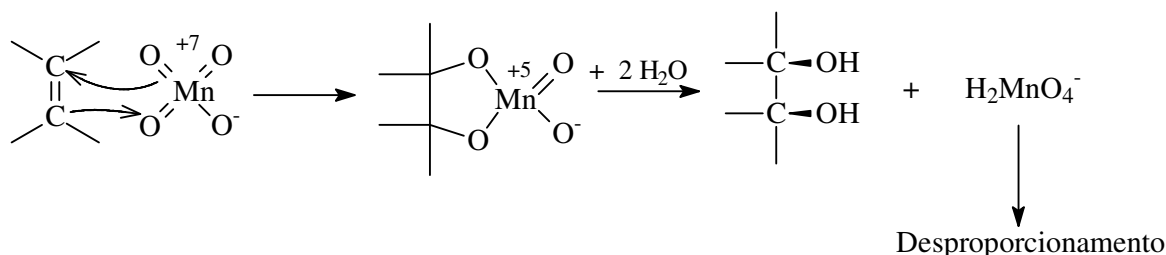
### 3.5.5 Oxidação com OsO<sub>4</sub> e KMnO<sub>4</sub>

Tetróxido de ósmio e permanganato são agentes oxidantes e eletrófilos, quase tão poderosos quanto o ozônio. A prova qualitativa preliminar de alquenos, usando permanganato diluído, é conhecida como “prova de *Baeyer*”. A descoloração imediata da solução aquosa de KMnO<sub>4</sub>, quando agitada com a substância em questão, indica olefinas. A reação com OsO<sub>4</sub> é até mais rápida e completa, porém usam-se apenas quantidades catalíticas deste reagente, porque é muito tóxico e muito caro.



De maneira análoga ocorre a reação com permanganato:





Estas oxidações são apresentadas neste lugar para chamar atenção à formação intermediária de um heterociclo de 5 membros contendo o metal. A estereoquímica deste anel é fixada, o que pode ser verificado após a hidrólise: resulta exclusivamente o *cis*-diol (a hidrólise é do tipo  $S_N$ , onde duas moléculas de água atacam o metal).

Observação: Pela mesma razão os *cis*-dióis podem ser quebrados, segundo *Criegee* (p. 633), com muito mais facilidade do que os *trans*-dióis: nos últimos têm-se os oxigênios em uma distância desfavorável à formação do intermediário cíclico.

### 3.5.6 Cicloadições para ciclos de 6 membros

A reação de *Diels-Alder* certamente é a cicloadição mais conhecida e mais importante. A reação se processa geralmente sem catalisador<sup>169</sup>, somente por ativação térmica, uma vez que a simetria dos orbitais de fronteira de ambos os participantes, dieno e "dienófilo", é favorável<sup>170</sup>. São 4 + 2 elétrons  $\pi$  que se deslocam de maneira sincronizada, em um único estado de transição, formando uma dupla ligação em outro lugar e duas novas ligações simples que conectam os reagentes de forma anelada. A cinética da reação é da primeira ordem, em relação a cada participante. Uma característica de todas as [4 + 2]-cicloadições é a reversibilidade da síntese e a baixíssima influência por solventes ou sais. Todavia, pela escolha certa de pressão e temperatura se consegue essa cicloadição quase sempre com rendimento satisfatório.

Pelo desenvolvimento da síntese e suas contribuições teóricas *O. Diels* (Kiel) e *K. Alder* (Colônia) ganharam o prêmio *Nobel* em 1950.

<sup>169</sup> Um efeito acelerador por ácidos de *Lewis* percebe-se, em casos de ciclização *DA regulares*, devido ao fato de deixar o dienófilo ainda mais pobre em elétrons; ver *P. Laszlo, J. Lucche, Actual. Chim.* **1984**, 42.

<sup>170</sup> Uma discussão crítica deste ítem: *M.J.S.Dewar, Multibond reactions cannot normally be synchronous, J.Am.Chem.Soc.* **106**, 209 (1985)

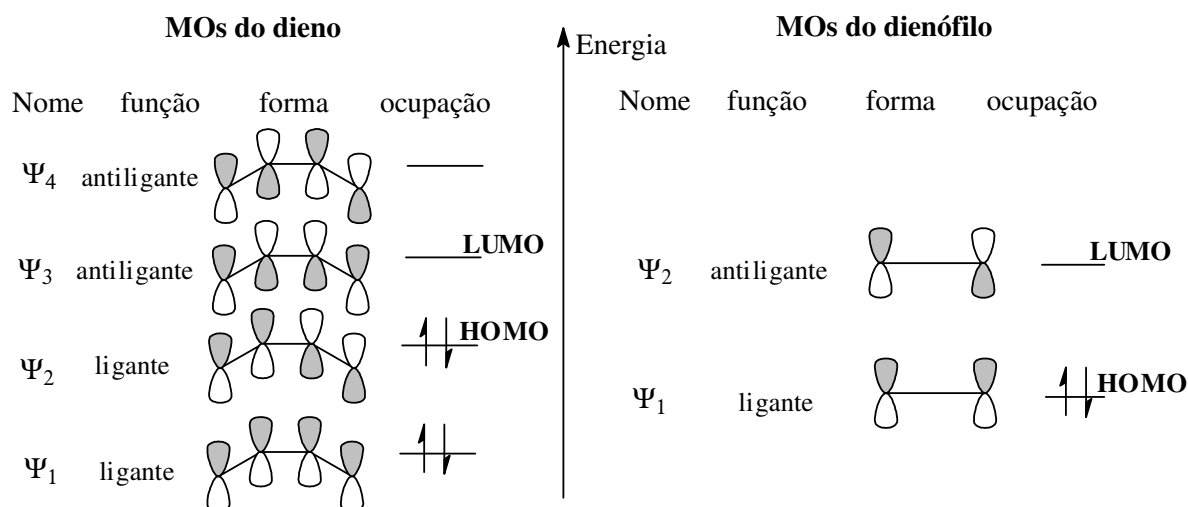


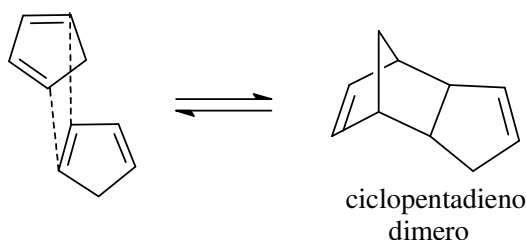
Figura 16. A simetria dos orbitais moleculares dos participantes da cicloadição de Diels-Alder. A simetria do HOMO de uma molécula corresponde à do LUMO da outra molécula.

A reação de *Diels-Alder* aproveita de uma conformação *cisóide* do dieno <sup>171</sup>, conforme mostrado na Figura 16. Dienos fixados nesta conformação (isto são especialmente os dienos cíclicos) são, portanto, especialmente reativos. Por outro lado, onde haver substituintes que atrapalham a rotação em volta da ligação simples do dieno ou até impedem a conformação *cisóide*, podem reduzir drasticamente o rendimento da cicloadição ou até inibi-la. Um composto com impedimentos deste tipo deixa de funcionar como dieno ciclizável, mas geralmente continua ser um possível dienófilo.

Como todas as reações eletrocíclicas, a reação de *Diels-Alder* é reversível. No entanto, quase sempre é possível de achar condições reacionais que deslocam o equilíbrio para o lado desejado. Para fins preparativos a reação de ida, quer dizer, a formação de anéis de 6 membros com uma insaturação, é bem mais importante. Por outro lado, a inversa, também chamada de *retro-Diels-Alder*, tem importância na química analítica, pois representa uma das fragmentações principais, dentro do espectrômetro de massas.

Um exemplo para essa reversibilidade é o ciclopentadieno (Cp) que adiciona com bastante facilidade uma outra molécula idem, formando o dimero tricíclico. Nesta forma o composto é mais estável e menos sensível à polimerização. Portanto, o Cp é armazenado de preferência nesta forma dimérica, para que seja reformado na hora do uso, por um simples aquecimento (= destilação):

<sup>171</sup> Na literatura usa-se a expressão *cisóide*, em vez de *cis*, por se tratar de conformações rotacionais em torno da ligação C-C, em vez de isômeros fixados por uma dupla ligação.



Atenção: Não confundir a expressão *retro-DA*, com *DA inversa*, que se refere ao tipo de MO envolvido e que será explicada a seguir!

Uma interação somente se espera entre o HOMO de um e o LUMO de outro participante. Isto se deve ao princípio de *Pauli* que interdiz a ocorrência de dois elétrons idênticos na mesma molécula. Isto realmente poderia ocorrer caso dois orbitais HOMO entrariam em interação construtiva. A próxima figura mostra que, independente de onde vêm HOMO e LUMO, o contato dos dois participantes, dieno e dienófilo, sempre fica favorável à cicloadição: em cada caso os lobos da mesma cor se interseccionam.

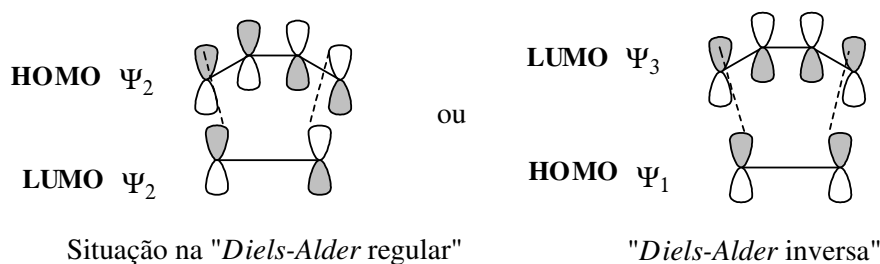
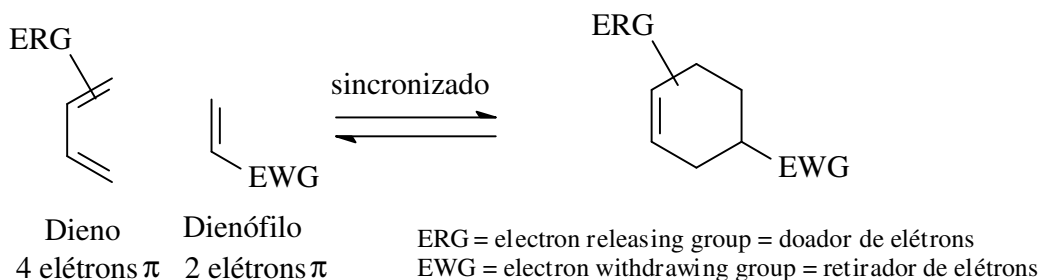


Figura 17. Orbitais de fronteira que participam na reação de Diels-Alder.

A cicloadição térmica de um sistema com 6 elétrons  $\pi$  em total é permitida; portanto, essas cicloadições ocorrem com bastante facilidade. A posição do equilíbrio, porém, não é possível prever a partir da simetria dos orbitais de fronteira. Esta avaliação deve ser feita no próprio produto cíclico: quando o produto está livre de tensões (tensão de *Pitzer*, ver p. 373) e as duas novas ligações  $\sigma$  supercompensam a energia investida na perda de duas ligações  $\pi$  (inclusive a sua contribuição à mesomeria que no caso do 1,3-dienos conta com  $\sim 17 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), então pode-se esperar o produto estável e com alto rendimento. Lembre-se que apenas a diferença dos níveis energéticos, de edutos e produto influencia na posição do equilíbrio termodinâmico.

Rendimento e velocidade da cicloadição são especialmente altos quando o dieno é rico e o dienófilo pobre em elétrons. Esta reação se chama, por motivos históricos, de “*Diels-Alder regular*”. O esquema a seguir vale em geral (a posição exata do grupo ERG ficou em aberto):



Exemplos de substituintes que favorecem a “*Diels-Alder regular*”:

ERG: -alquila, -O-alquila, -N(alquila)<sub>2</sub>, arila.

EWG: -NO<sub>2</sub>, COOH, -CO-, -CN, -SO<sub>2</sub>-

(*p*-benzoquinona, acroleína, tetracianoetileno e até arinas!)

Ao longo do tempo foram descobertos mais e mais exemplos onde o dieno contém retiradores de elétrons e o dienófilo doadores de elétrons. Tem-se então a reação de “*Diels-Alder inversa*”.

Explica-se a influência dos substituintes pela posição absoluta dos orbitais de fronteira, na escala energética. Substituintes retiradores de elétrons (EWG) abaixam a energia e doadores (ERG) elevam a energia do sistema  $\pi$ . A reação é especialmente rápida quando o LUMO de um e o HOMO do outro participante estão num nível energético próximo. A reação *DA regular* se dá então entre o HOMO do dieno e o LUMO do dienófilo, como pode ser visto nas Figura 17 e Figura 18.

De modo geral uma posição alta do HOMO e uma posição baixa do LUMO do outro participante é favorável à cicloadição.

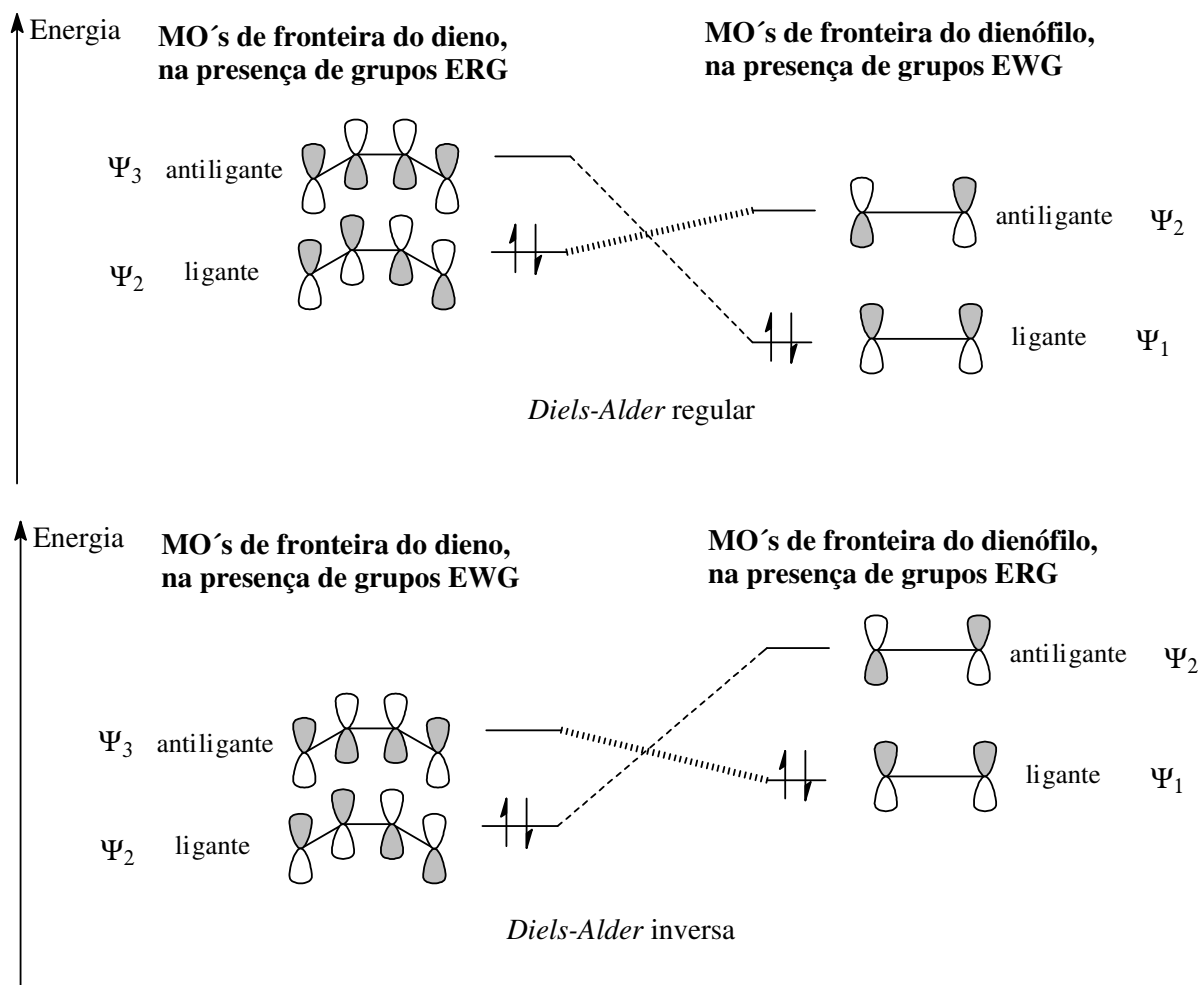


Figura 18. Os orbitais de fronteira de dieno e dienófilo, usados para a formação das novas ligações  $\sigma$ , devem ser energeticamente próximos (indicados pelas linhas mais grossas).

### Estereoquímica da reação de *Diels-Alder*

Além da simplicidade da sua execução (uma etapa só, muitas vezes sem catalisador ou solvente polar), a reação de *DA* tem mais um aspecto altamente valioso: a ciclização decorre altamente estereo e regioseletiva. Por este motivo, uma rota de síntese que inclui uma etapa de *DA* quase sempre ganha preferência. Para alguns químicos a *DA* é a "Mona Lisa" da síntese orgânica<sup>172</sup>.

O seguinte exemplo deve ilustrar o alto valor da ciclização de *DA*: o uso de dienófilos com "função mascarada". Isto significa, como seria explicado mais em detalhe no capítulo estratégico sobre FGI (= Funcional Group Interconversion, ver p. 544), a introdução propositória de um outro grupo funcional do que se pretende na molécula-alvo. Em nosso exemplo o grupo provisório no dienófilo tem a mesma qualidade de retirador de elétrons e

<sup>172</sup> Artigo de revisão: K.C. Nicolaou, S.A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, The Diels Alder reaction in total synthesis, *Angew.Chem.Int.Ed.* **41** (2002), 1668-98.

providencia o estado de oxidação correto no carbono onde está ligado. O dienófilo consegue ciclar com o dieno, conforme *DA*, somente com a função mascarada, enquanto com a própria função-alvo não iria reagir de maneira planejada, ou por ser de baixa reatividade ou por não existir o dienófilo "correto". Somente depois da ciclicização se converte a função mascarada, na função-alvo.

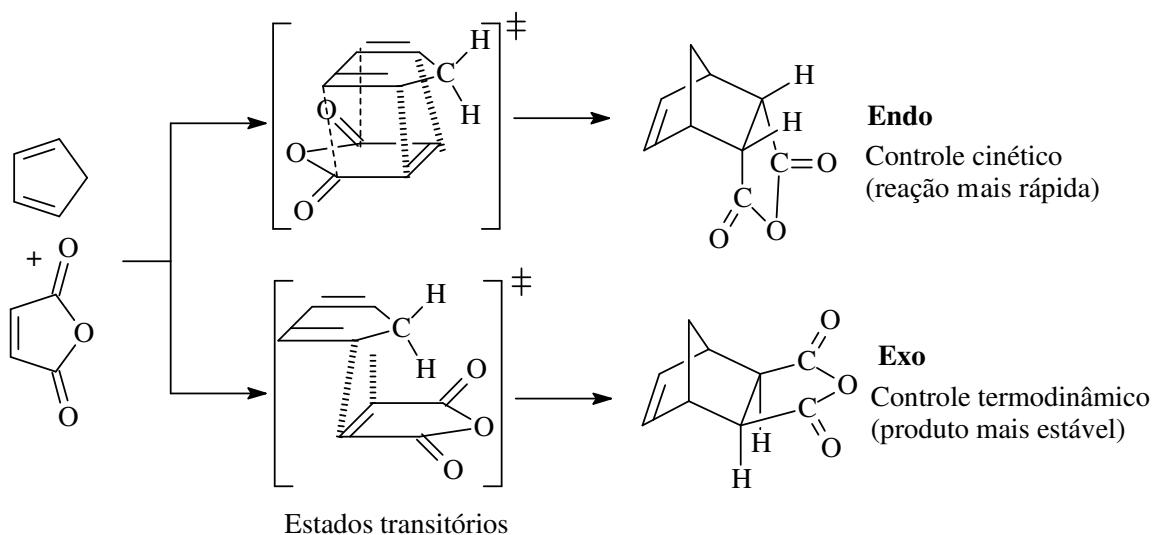
Sendo assim, consegue-se uma *DA* regular com  $\alpha$ -cloroacrilonitrila,  $\text{H}_2\text{C}=\text{CClCN}$ , sendo dienófilo <sup>173</sup>. Após a reação com o dieno o agrupamento de  $\alpha$ -cloronitrila pode ser hidrolisado, fornecendo uma cetona. Podemos afirmar que a  $\alpha$ -cloroacrilonitrila é um equivalente do dienófilo hipotético ceteno,  $\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$ , já que iria fornecer uma ciclohexanona, também. Porém, o ceteno não pode ser usado no sentido da *DA*, porque este é reativo demais e fornece então um outro produto de ciclicização ([2+2], ver p. 375). Além disso, seu manuseio é bastante problemático.

Outros exemplos para dienófilos mascarados:

- Grupos nitro vicinais no dienófilo funcionam igualmente como equivalentes ao ceteno.
- O grupo fosfônio que pode ser submetido à FGI em forma de uma reação de *Wittig* (p. 689), fornecendo um grupo  $\text{C}=\text{C}$  exocíclico.
- O grupo sulfóxido ou sulfonila tem o papel de equivalente ao acetileno.

#### Seletividade *endo*:

A seletividade conhecida como "regra *endo*" foi uma das primeiras evidências, no estudo desta reação (feitos nos anos 30 do século passado). Essencial para sua explicação são as considerações feitas sobre o estado de transição desta reação.



Especialmente quando a dupla-ligação do dienófilo faz parte de um anel, o produto *endo* é formado mais rapidamente. Isto se explica com as interações secundárias que o dienófilo pode estabelecer com os carbonos no meio da molécula do dieno, durante o estado de

<sup>173</sup> Artigo de revisão sobre equivalentes ao ceteno: S. Ranganathan, D. Ranganathan, A.K. Mehrotra, *Synthesis* **1977**, 289.

transição. Essas interações secundárias são simbolizadas no esboço por linhas pontilhadas finas. É evidente que estas forças são bem menores do que a interação entre os átomos onde se formarão as novas ligações  $\sigma$  (linha pontilhada grossa). Todavia, o efeito secundário abaixa a energia interna do complexo ativado e então torna a reação mais rápida. A temperaturas baixas o produto *endo* é preferido - "controle cinético", ver p. 126. Ao conduzir a reação em temperaturas mais altas, por outro lado, a forma *endo* é desfavorecida e o produto *exo* ganha em peso. Isto se deve ao fato que o produto *exo* é menos congestionado, caso haver grupos volumosos em dieno e dienófilo, sendo assim, se torna termodinamicamente mais estável.

Mais um fato experimental que sustenta as considerações deste estado de transição: a reação de *DA* em geral pode ser acelerada e a seletividade *endo* ainda aumentada, ao aplicar pressões bastante elevadas. Isto se deve ao fato que o ET, especialmente o ET do caminho *endo*, ocupa um menor volume, em comparação aos reagentes e até aos produtos da reação.

#### Regiosseletividade:

Dieno e dienófilo, quando ambos sejam substratos não simétricos, se observa geralmente a formação do ciclo onde os substituintes laterais são posicionados *orto* ou *para*, enquanto o produto *meta* não se forma em quantidades notáveis <sup>174</sup>. A explicação desta seletividade fornecem os "coeficientes orbitales", ou seja, o tamanho dos lobos nos MOs de fronteira. Acontece que um grupo que influencia na densidade eletrônica, também deixa os lobos do sistema  $\pi$  de tamanhos desiguais. A ciclização *DA* acontece sempre daquela maneira que deixa sobrepor os lobos maiores (isto é, os sítios mais macios), existentes em dieno e dienófilo. Podemos tirar uma analogia com os nucleófilos (p. 37), para os quais constatamos melhor qualidade e reação  $S_N$  mais rápida, quanto mais macios. Uma discussão mais aprofundada deste assunto fica além deste texto introdutório <sup>175</sup>, portanto sejam apresentadas aqui somente as consequências para a estereosseletividade.

A partir do dieno substituído por um grupo ERG no carbono 1 obtém-se somente o produto *orto* e o dieno substituído em posição 2 somente fornece o produto *para*, especialmente na presença de um catalisador ácido de *Lewis* (por exemplo,  $AlCl_3$ ,  $ZnCl_2$  ou o mais suave  $SnCl_4$ ).

<sup>174</sup> Explicação ver *I. Fleming*, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley London 1976, p. 132

<sup>175</sup> Trabalhos originais: *K.N. Houk*, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973), 4092; referente às cicloadições 1,3-diopólares: *K.N. Houk*, *J. Sims*, *R.E. Duke*, *R.W. Strozier*, *J.K. George*, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973), 7287; *A.K. Chandra*, *M.T. Nguyen*, *J. Comput. Chem.* **19** (1998), 195.

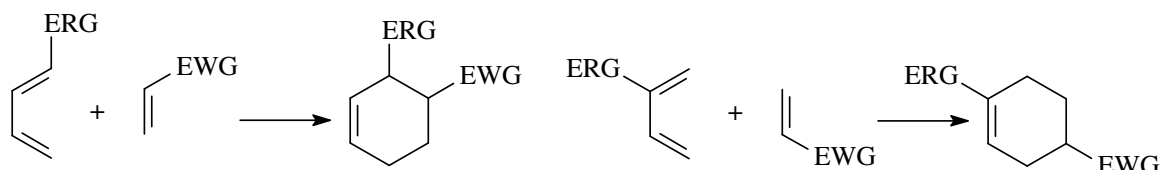
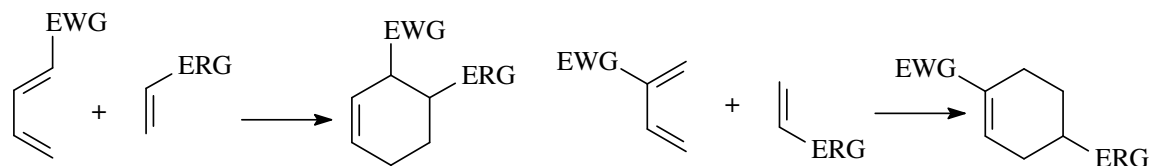
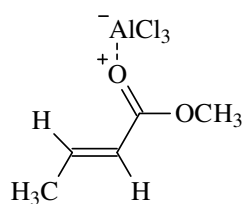
DA regular:DA inversa:

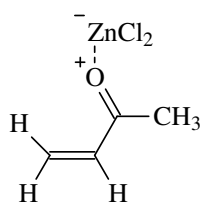
Figura 19. Resumo das possíveis regioseletividades na cicloadição de Diels-Alder.

Note-se que a presença do catalisador ácido de *Lewis* não influencia na viabilidade da própria ciclicização, conforme mencionado na entrada da discussão da reação de DA. Seu funcionamento se explica com a sua complexação no grupo EWG do dienófilo - especialmente favorável quando este contém um grupo carbonila:

Dois exemplos:



Dienófilo = acrilato



Dienófilo = metilvinilcetona

Hetero-Diels-Alder<sup>176</sup>

Além das ciclicações discutidas acima, existe também a possibilidade de formar heterociclos. Na maioria das vezes escolhe-se o caminho via dienófilo com heteroátomo:

- Derivados da piperidina são acessíveis usando iminas ou até sais de imínio<sup>177</sup> como dienófilo; daí a reação se chama "*aza-Diels-Alder*".
- Introduzindo oxigênio ao anel ("pirano"), por um dienófilo com grupo carbonila; daí a reação é uma "*oxo-Diels-Alder*".
- Caso o dienófilo ser um composto nitroso, o anel contém O e N (= oxazol).

Também selenocetonas e tiocetonas reagem na maneira descrita<sup>178</sup>.

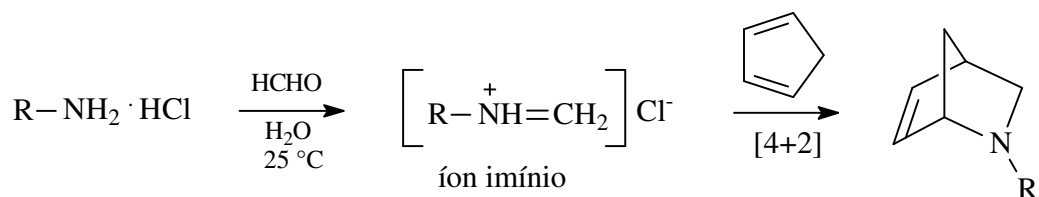
<sup>176</sup> D.L. Boger, S.M. Weinreb, Hetero Diels-Alder methodology in organic synthesis, Vol. 47 da série Organic Chemistry monographs (H.H. Wasserman, editor), Academic Press, London **1987**.

<sup>177</sup> S.D. Larsen, P.A. Grieco, J.Am.Chem.Soc. **107** (1985) 1768.

<sup>178</sup> Artigo de revisão: S.M. Weinreb, Comp.Org.Syn. **5** (1991), 513-50.



Exemplo:

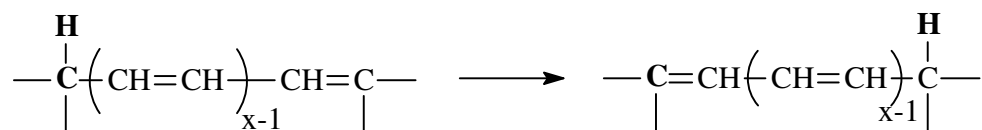


### 3.6 Rearranjos sigmatrópicos

Nas reações eletrocíclicas discutidas por enquanto foram envolvidos elétrons  $\pi$ , disponibilizados em forma de insaturações conjugadas. Nas cicloadições 1,3-dipolares participaram, além de elétrons  $\pi$ , dois elétrons provenientes de um orbital  $n$ , ou seja, não-ligante.

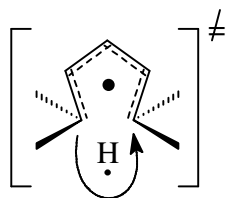
Nas reações pericíclicas apresentadas a seguir são envolvidos elétrons  $\pi$  e também elétrons  $\sigma$ , num movimento tipicamente sincronizado <sup>179</sup>. Mais corretamente, é a mudança de uma ligação  $\sigma$ , ao longo de um sistema conjugado de ligações  $\pi$ . Este tipo de reação se chama rearranjo sigmatrópico e representa a terceira grande categoria dentre a família das reações pericíclicas.

Note que com esta reação não se trata de uma ciclização.



O índice “x” representa o número de duplas ligações através das quais ocorre a mudança do grupo simples ligado, no exemplo dado um átomo de hidrogênio.

Para explicar a estereoquímica em rearranjos sigmatrópicos se admite uma quebra “homolítica” <sup>180</sup> da ligação  $\sigma$ , deixando um elétron com cada átomo participante nesta ligação. No exemplo do pentadieno forma-se o radical pentadienila e o radical hidrogênio que muda de posição: do C1 para o C5.

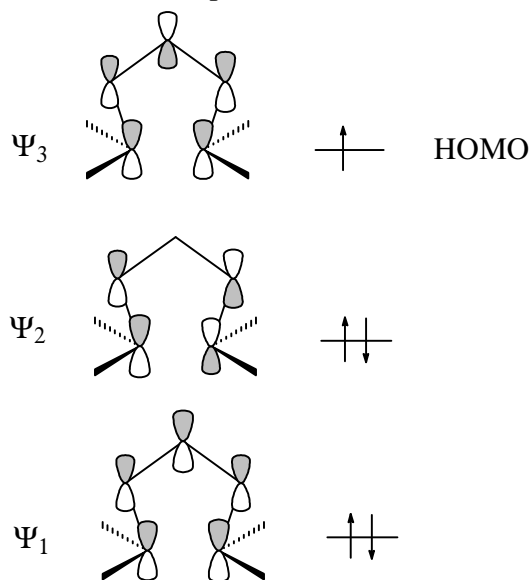


<sup>179</sup> A reversa das cicloadições já implicou essa possibilidade.

<sup>180</sup> O caráter radicalar em rearranjos sigmatrópicos pode ser mais ou menos desenvolvido, isto foi comprovado pelo ensaio CIDNP (polarização nuclear por reação química, uma técnica do r.m.n.). J.E.Baldwin, J.E.Brown, J.Am.Chem.Coc. **91**, 3647 (1969).

Neste modelo o radical H (cuja simetria é esférica) está mudando de posição através de 5 elétrons  $\pi$  do radical pentadienila ( $x = 2$ ). A simetria do orbital HOMO é par, isto é, os lobos escuros mostram na mesma direção, em ambas as extremidades do radical.

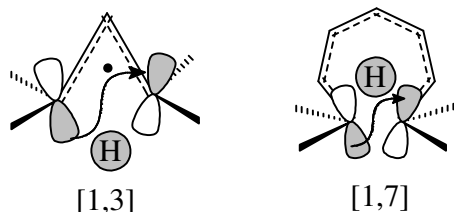
MOs do radical pentadienila



A partir deste esquema pode-se verificar que o caminho do radical H·, cujo HOMO é naturalmente o orbital  $1s$ , é bastante fácil, pois os lobos próximos no C1 e C5 têm a mesma orientação. Trata-se de um câmbio *suprafacial* do hidrogênio, quer dizer, o H· está migrando somente acima do plano dos núcleos carbonos do pentadieno. Esta mudança ocorre com bastante facilidade, pois o deslocamento [1,5] do hidrogênio é termicamente permitido, ou seja, isto é uma reação do estado fundamental. Igualmente conhecem-se mudanças sigmatrópicas [1,9], quer dizer, onde o número  $x$  de duplas ligações é 4. Elas funcionam igualmente suprafaciais, basta uma leve ativação térmica.

Note que nos rearranjos sigmatrópicos não temos a necessidade de usar HOMO de um e LUMO do outro fragmento - como era o caso nas cicloadições. Esta vez os dois fragmentos provêm da mesma molécula de partida, portanto já estamos fora do perigo de criar dois elétrons idênticos na mesma molécula. Como não entramos em conflito com a regra de *Pauli* (p. 204), então podemos usar o HOMO de ambos os fragmentos do rearranjo.

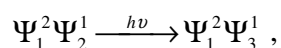
A situação é contrária em sistemas com  $x = 1, 3, 5, \dots$  ligações  $\pi$ . Nestes casos o grupo em questão deve exercer um movimento *antarafacial*, ou seja, mudar de um lado para o outro, atravessando o plano dos átomos do esqueleto. Isto é bastante difícil ou até impossível:



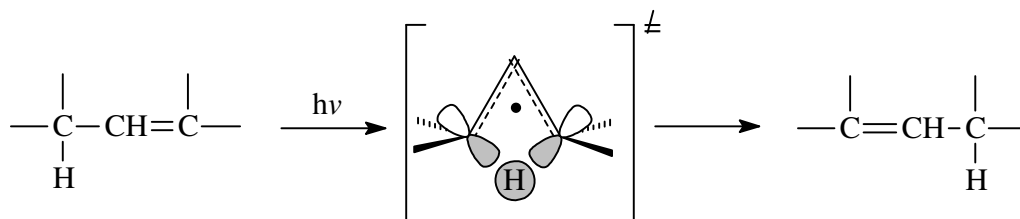
Movimentos antarafaciais = difíceis

Por outro lado, estes sistemas mostram rearranjos sigmatrópicos após serem ativados por luz UV. Como já visto anteriormente, isso provoca a elevação de um elétron (LUMO  $\rightarrow$  HOMO\*) e a simetria dos orbitais de fronteira se inverte. Sob esta nova situação a migração se torna *suprafacial*, então a reação sigmatrópica é viável.

Isto seja ilustrado para a mudança [1,3] de hidrogênio. A irradiação do composto alílico com luz UV do tipo C (p. 94), de  $165 < \lambda < 190$  nm, provoca a transição necessária de  $\pi \rightarrow \pi^*$ :



e com isso se observa a seguinte reação:

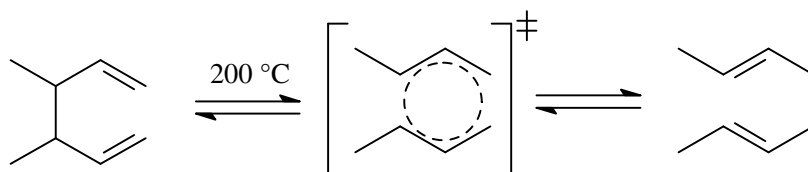


Todos os compostos com H em posição alílica podem então sofrer isomerização sob influência de luz UV.

### Rearranjo de Cope

O rearranjo de *Cope* (a não confundir com a eliminação de *Cope*, p. 140) é provavelmente a mais conhecida e mais aplicada síntese que aproveita da migração de fragmentos da cadeia carbônica. Esta vez é um carbono que muda de posição. O substrato é um 1,5-dieno e a mudança pode ser vista como deslocamento de dois radicais alílicos, então é um rearranjo no complexo [3,3].

Exemplo:



Caso o esqueleto contenha os heteroátomos O ou N, então se fala de rearranjos *oxa-Cope* ou *aza-Cope*, respectivamente (exemplo: ciclização entre o grupo vinilsilano e o íon imínio, na p. 733).

### Rearranjo de Fries

As duas reações apresentadas a seguir, os rearranjos de *Fries* e de *Claisen*, são excepcionais por duas razões:

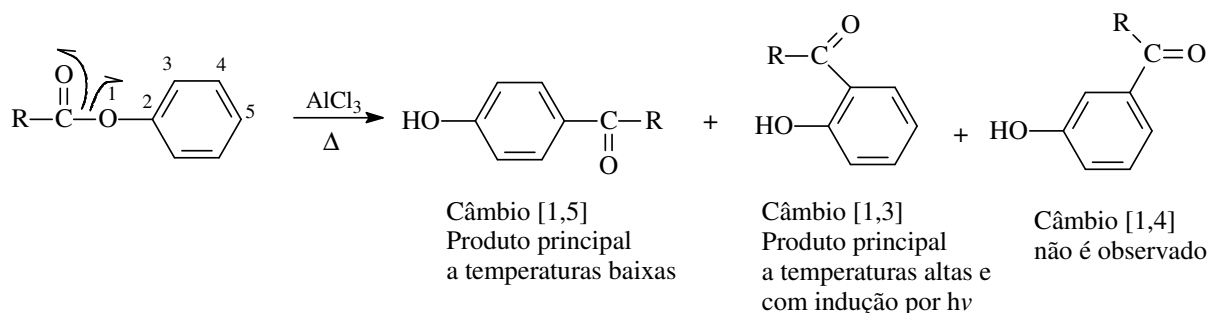
1. São raros exemplos de rearranjos que não são provocados pela presença de um átomo com sexteto de elétrons (compare outros rearranjos, na p. 410 em diante).
2. Os estados transitórios destas reações aproveitam de apenas uma parte dos elétrons aromáticos presentes.

O rearranjo de *Fries*, observado em fenilésteres, é um rearranjo sigmatrópico [1,5] que utiliza elétrons  $\pi$  de um sistema aromático para efetuar a migração. A quebra “homolítica” ocorre na ligação C-O do grupo carboxila. Este procedimento serve mais para satisfazer as regras da simetria dos orbitais do que para descrever uma reação radicalar, portanto a palavra “homolítica” foi escrita em aspas. O produto da migração é um fenol com grupo acila em posição *para*.

Por outro lado, quando operar a temperaturas mais altas a palavra homolítica tem sua justificativa, pois são condições que favorecem a formação de radicais. Realmente, a temperaturas altas ou sob incidência de luz UV pode-se observar um outro produto: o radical acila muda para a posição *orto* - o que corresponde a um rearranjo sigmatrópico [1,3]. De acordo com as regras de *Woodward-Hofmann* este movimento (suprafacial) é termicamente proibido, mas viável por fotoquímica, portanto este rearranjo é chamado de “Foto-Fries”<sup>181</sup>. Note que um câmbio [1,4] não encaixa no conceito sigmatrópico e realmente, um produto substituído em posição *meta* não é observado - independente das condições aplicadas.

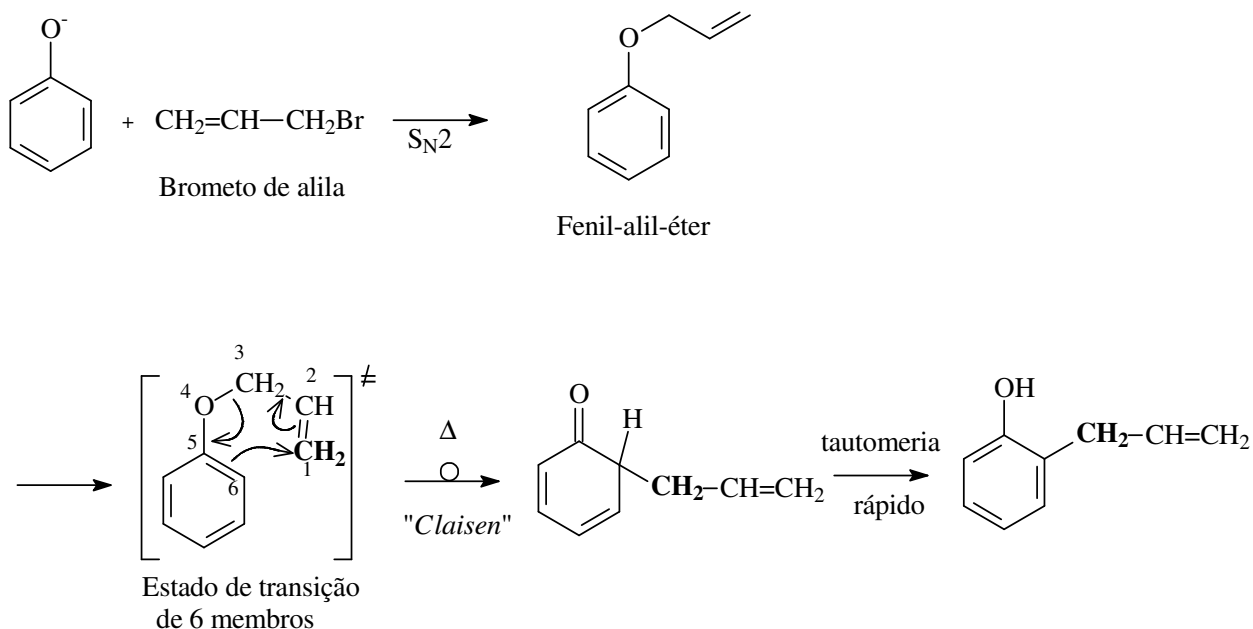
O grupo que muda é o radical acila e o produto é uma cetona aromática, derivado do fenol. O maior valor preparativo, além da funcionalização do anel, é a criação de uma nova ligação carbono-carbono.

<sup>181</sup> D. Bellus, Foto-Fries rearrangement and related photochemical [1,j]-shifts (j = 3, 5, 7) of carbonyl and sulphonyl groups. Adv. Photochem. **8** (2007) 109-159



### Rearranjo de *Claisen*

Um outro rearranjo de fragmentos carbônicos é a partir de éteres mistos de alila-arila, conhecido como rearranjo de *Claisen*. No seu estado de transição há um ciclo de 6 membros, o que é vantajoso não só por motivos eletrônicos, mas também e principalmente entrópicas. Como provir da mesma molécula, os sítios reativos já se encontram em posições favoráveis, um perto do outro. Assim, a probabilidade para ocorrer colisão reativa é bastante alta. Sob a vista da teoria do estado de transição de *Eyring* isto se reflete diretamente na entropia de ativação,  $\Delta S^\ddagger$ . Esta diferença é tipicamente muito pequena em reações intramoleculares (outros exemplos com entropias favoráveis serão apresentados no contexto das ciclizações por condensação, "princípio de *Ruggli-Ziegler*", p. 454). Em outras palavras: o grau de organização dentro o estado de transição não fica muito mais alto do que no reagente não ativado. A entropia de ativação  $\Delta S^\ddagger$  fica somente ligeiramente negativa; isto é benéfico à entalpia livre de ativação,  $\Delta G^\ddagger$ , motivo para se ter uma reação rápida.

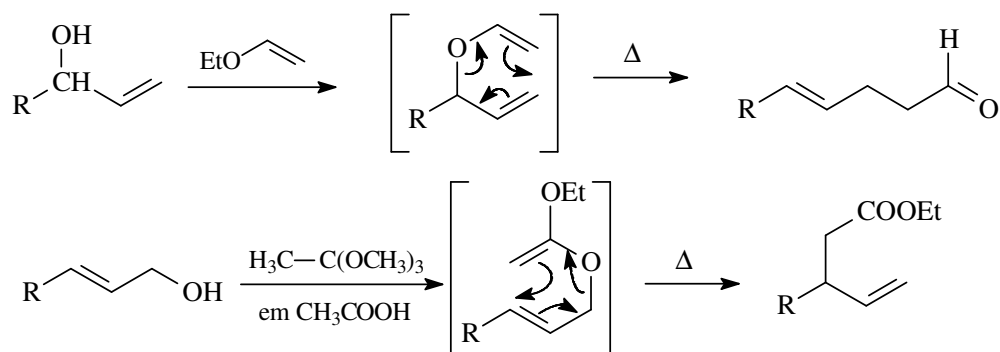


Em analogia ao rearranjo de *Fries* se vê o valor preparativo principal do rearranjo de *Claisen*, na criação de uma nova ligação C-C, a partir de carbonos não polarizados e pouco ativados. Note-se que é o carbono em posição  $\gamma$  ao oxigênio (em **negrito**) que faz a nova

ligação com o anel aromático. O rearranjo [3,3] de *Claisen* é considerado o melhor método para introduzir um grupo alílico num anel aromático.

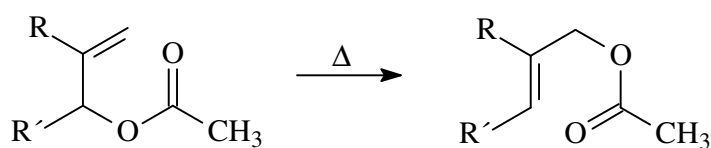
Em casos onde as posições aromáticas 2 e 6 do aliléter já estão ocupados por outros grupos funcionais, um simples rearranjo de *Claisen* naturalmente não pode decorrer. Mas sob condições reacionais mais forçadas, o radical alílico efetua duas migrações [3,3] consecutivas e chega finalmente em posição *para* do anel aromático. O carbono que foi realçado no esquema acima em negrito, permanece em posição final, no caso deste rearranjo "*para-Claisen*".

O rearranjo de *Claisen* não se restringe aos alil-feniléteres - embora esta ser a aplicação mais realizada. Também funciona com alil-viniléteres e derivados reativos de alilésteres, conforme descritos nos próximos dois esboços. A síntese é a partir do álcool alílico, com um éter vinílico (trans-eterificação) ou por reação com ortoéster, respectivamente. Em cada caso o rearranjo sigmatrópico pode ser provocado por um aquecimento a 100 – 150 °C; o resultado em cada exemplo é um composto carbonílico  $\gamma,\delta$ -insaturado:

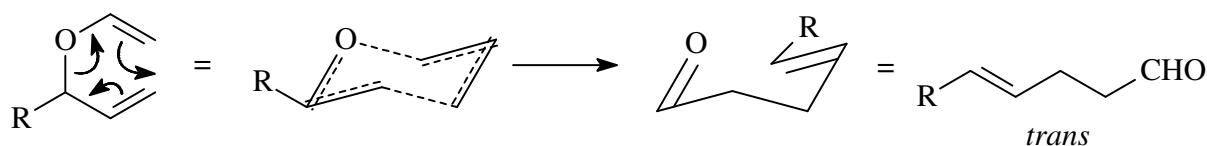


Pelo que foi falado na p. 254, essas reações podem também ser denominadas de "*oxa-Cope*".

No exemplo a seguir: a pirólise de ésteres de alcoóis alílicos:



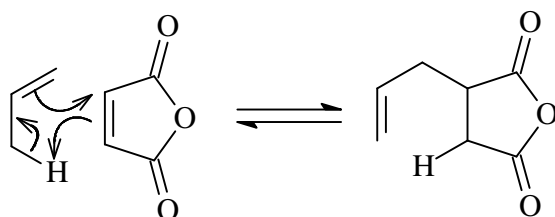
Os rearranjos de *Cope*, *Fries* e *Claisen* são altamente estereosseletivos. No caso dos compostos alifáticos isto pode ser explicado por uma conformação de assento do estado de transição. O substituinte mais volumoso fica na posição equatorial e a nova dupla-ligação tem que ser *trans*:



### Reação eno

Também a reação “eno” faz parte da família das reações eletrocíclicas e mostra muitas semelhanças mecanísticas à reação de *Diels-Alder*. Trata-se de uma reação entre uma olefina com hidrogênio em posição alílica (componente “eno”, em vez de “dieno”) e um enófilo que pode ser uma olefina ativada, correspondendo ao “dienófilo” na reação de *DA* regular; então é tipicamente pobre em elétrons (no exemplo abaixo representado pelo anidrido maléico). No estado de transição novamente são envolvidos 6 elétrons, só que esta vez são 4 elétrons  $\pi$  e 2 elétrons  $\sigma$ .

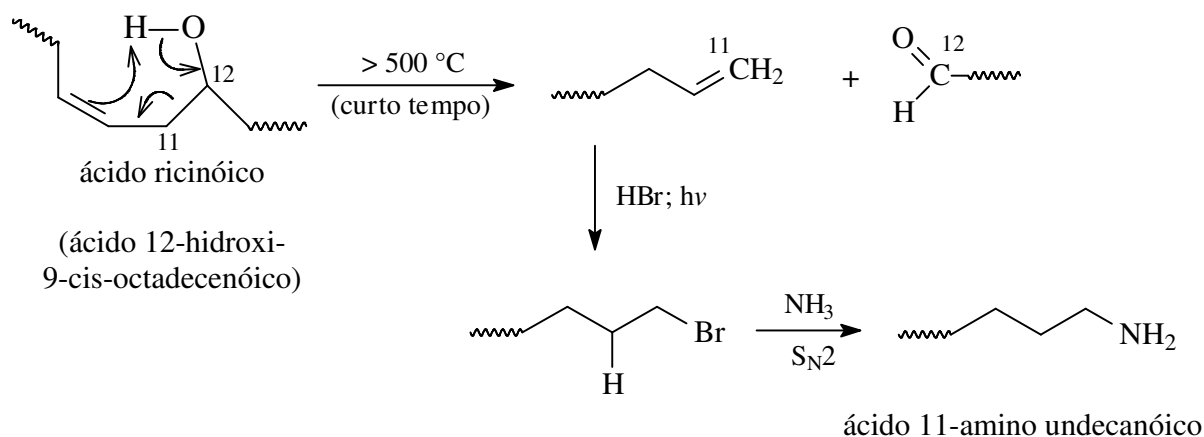
Exemplo típico:



A partir deste protótipo existe uma grande variedade de reações do tipo eno. As seguintes reações podem ser vistas como reações eletrocíclicas, parentes da reação eno:

- a reação fotoquímica de *Norrish* tipo II (p. 103; como mencionado lá, o mecanismo pode ser explicado via birradical, mas também por uma reação eletrocíclica com movimento sincronizado dos elétrons  $\sigma$  e  $\pi$ ),
- as reações térmicas de pirólise de ésteres e xantatos (reação de *Tchugaeff*, p. 140);
- reação de fragmentação *McLafferty* que ocorre no espectrômetro de massas (p. 103).

Uma aplicação industrial desta reação é a síntese do nylon 11, a partir do ácido ricinóico, por sua vez um ácido graxo abundante no óleo da mamona (= óleo de rícino). A saponificação do óleo de rícino fornece um ácido mono-insaturado de 18 carbonos, o ácido 12-hidroxi-9-octadecenóico, de baixo custo e com bom rendimento. Na sua estrutura se tem um grupo hidroxila que é essencial para o funcionamento da etapa do rearranjo. Trata-se de uma pirólise (para outras pirólises, recorra à p. 140) na qual reconhecemos uma reação do tipo eno. Produtos desta são um alqueno terminal e um aldeído, enquanto a cadeia de 18 carbonos foi fragmentada entre o C11 e o C12.



Somente o fragmento olefínico é usado para as demais transformações, que sejam:

- adição radicalar de HBr (o bromo entra em posição anti-*Markovnikow*, ver p. 69)
- S<sub>N</sub>2 com amônia, fornecendo o grupo amina no final da cadeia.

Resulta o monômero, ácido 11-amino undecanóico, que pode ser policondensado para nylon 11. Esse exemplo demonstra como se consegue hoje substituir o petróleo, por enquanto fonte quase exclusiva para os polímeros técnicos, por recursos renováveis da biomassa. Embora o processo descrito aqui ainda fica mais caro do que o tradicional, é inegável que já existem alternativas à exploração dos recursos fósseis.

### 3.7 Ciclizações e reações eletrocíclicas em outros contextos

No contexto das eliminações foram apresentadas as eliminações *cis* (p. 140), típicas para ésteres de ácidos carboxílicos e xantatos. Como nos rearranjos sigmatrômicos elas também envolvem dois elétrons  $\sigma$  no movimento sincronizado do seu complexo transitório. Somente o estado de transição destas pirólises é cíclico, enquanto reagente e produto não são. A volatilidade dos produtos, nestes casos, impedem uma reação reversa.

A reação de *Hofmann-Loeffler-Freytag* foi apresentada como ciclização radicalar (ver p. 100). Sem dúvida alguma, ela tem grande semelhança com os rearranjos sigmatrômicos discutidos acima.

Um outro tipo de ciclização que percorre uma espécie igualmente reativa é descrito no contexto da substituição nucleofílica aromática, na p. 323. Numa arina pode ser atribuída uma reatividade semelhante à dos radicais.

Na página 444 e nos capítulos 6.3 e 6.3.1 são descritas “condensações” intramoleculares, uma particularidade das reações de compostos com dois grupos carbonilas – na maioria dos casos uma  $\alpha,\omega$ -dicetona. Estas ciclizações não dependem da simetria dos MOs, portanto não são reações eletrocíclicas. Elas representam estratégias valiosas para criar compostos alicíclicos (saturados), com grande flexibilidade no tamanho do ciclo.

Na p. 733 são apresentados métodos de ciclização usando alilsilanos, onde um carbono eletrofílico é atacado pela dupla ligação C=C rica em elétrons, providenciado por um composto organossilício.

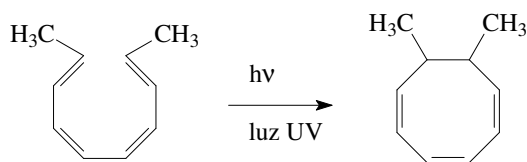
Existe uma série de outras reações que percorrem também estados transitórios ou até intermediários cíclicos, enquanto nem substrato nem produto são necessariamente ciclos.

Muitas destas reações incluem um metal no ciclo que lhe fornece uma reatividade especial, ou seja, proporciona ao complexo cíclico uma curta meia-vida. Sendo assim, estas reações geralmente não são apresentadas no contexto de reações cíclicas – às vezes nem comprovantes experimentais se têm para a existência do intermediário cíclico. Por esta razão elas escapam da nossa percepção como reações eletrocíclicas. Dentro destas reações organometálicas se destacam a metatase (p. 170) e a polimerização de inserção (p. 158).



### 3.8 Exercícios de Reações Eletrocíclicas e Ciclizações

1) Considerando a ciclização monomolecular (p. 201)



- Denomine substrato e produto desta reação (indique as configurações nas duplas-ligações).
- Anote todos os orbitais moleculares do substrato que podem hospedar elétrons  $\pi$ .
- Indique quem é HOMO, quem é LUMO, no substrato do estado fundamental.
- Identifique HOMO e LUMO do substrato, após ser excitado por luz UV.
- Complete a estrutura do produto cíclico desta reação, pela indicação das posições relativas dos grupos metilas exo-cíclicos.
- Houve um movimento com-rotatório ou dis-rotatório? Justifique.

2) Por que a cicloadição requer a participação do HOMO de um e do LUMO do outro participante? (p. 204; p. 207; p. 243)

3) a) Quais são as reações típicas dos carbenos, no seu estado excitado? (pp. 207 e 211)

b) Quais são as reações típicas dos carbenos, no seu estado fundamental?

c) Quem fornece produtos de estereoquímica definida, o carbeno tripleto ou carbeno singleto?

4) a) Anote a estrutura do reagente de *Simmons-Smith* e compare com a estrutura do reagente de *Tebbe*. (pp. 211 e 710, respectivamente)

b) Em que tipos de reações são usados estes reagentes?

5) Carbenos são espécies extremamente reativas e, portanto, instáveis.

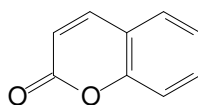
a) Anote os conceitos de estabilização dos carbenos, segundo *Fischer* e segundo *Schrock*. (p. 209)

b) Anote as principais características estruturais e as reatividades dos carbenos de *Fischer* e *Schrock*, respectivamente.

6) Explique com as suas palavras o funcionamento da epoxidação estereosseletiva de alcoóis alílicos, segundo *Sharpless*. (p. 227)

7) a) Descreva, em palavras, a síntese de *Paterno-Büchi* (p. 237).

b) Anote as estruturas e as polarizações, do substrato cumarina, o flavorizante natural da aspérula, antes e depois de ser irradiado por luz UV (refere-se à p. 236).



c) Formule a dimerização da cumarina, no sentido de *Paterno-Büchi*.

8) a) Anote as estruturas mesoméricas, com todos os orbitais  $\sigma$ ,  $\pi$  e  $n$ , do ozônio. (p. 239)

b) Desenhe o diagrama dos MOs dos elétrons  $\pi$ , do ozônio. Insira os elétrons de valência, no estado fundamental.

c) Rascunhe as duas etapas mecanísticas da ozonólise do 3-hexeno.

9) a) O que significa "prova de *Baeyer*"? (p. 243)

b) Quais são os produtos a partir do ciclohexeno, quando submetido à "prova de *Baeyer*"?

10) a) O que se entende por cicloadição de *Diels-Alder* regular, o que é *Diels-Alder* inversa? (p. 247)

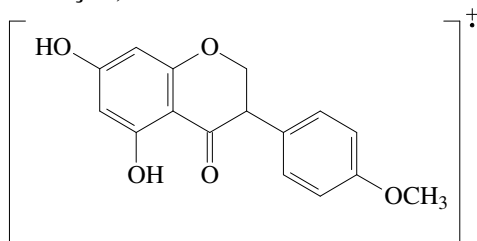
b) Sob quais condições estruturais podemos esperar a cicloadição de *Diels-Alder* regular, quando ela decorre de maneira inversa?

c) Indique num diagrama de energia, as alturas relativas de LUMO e HOMO dos reagentes (dieno e dienófilo), no caso da cicloadição de *Diels-Alder* regular.

11) a) Na p. 103 foi apresentado um mecanismo radicalar e em etapas, da cisão de *McLafferty*, frequentemente observado no espectrômetro de massas. Reformule essa reação, de acordo com que represente uma reação eletrocíclica sincronizada.

b) Existe uma relação mecanística, entre as reações de *Norrish* tipo II (p. 103) e a reação *eno* (p. 257)?

12) No espectro de massas foi analisado o flavonóide natural, a 5,7-dihidroxi-4'-metoxi-isoflavanona ( $C_{16}H_{14}O_5$ ,  $M = 286$ ). Além do íon molecular  $M^{+\bullet}$  a  $m/z = 286$ , o espectro mostra dois íons de fragmentos, a  $m/z = 152$  e 134, respectivamente. A fragmentação (deciclicação) se baseia em uma retro-*Diels-Alder*. Formule o mecanismo desta reação.



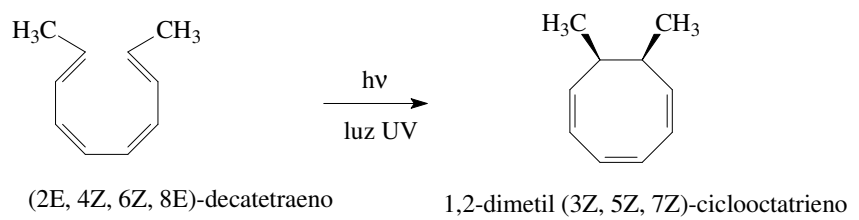
Radical cátion da  
5,7-dihidroxi-4'-metoxi-isoflavanona

13) Rascunhe os mecanismos do (p. 254)

a) rearranjo de *Fries*;

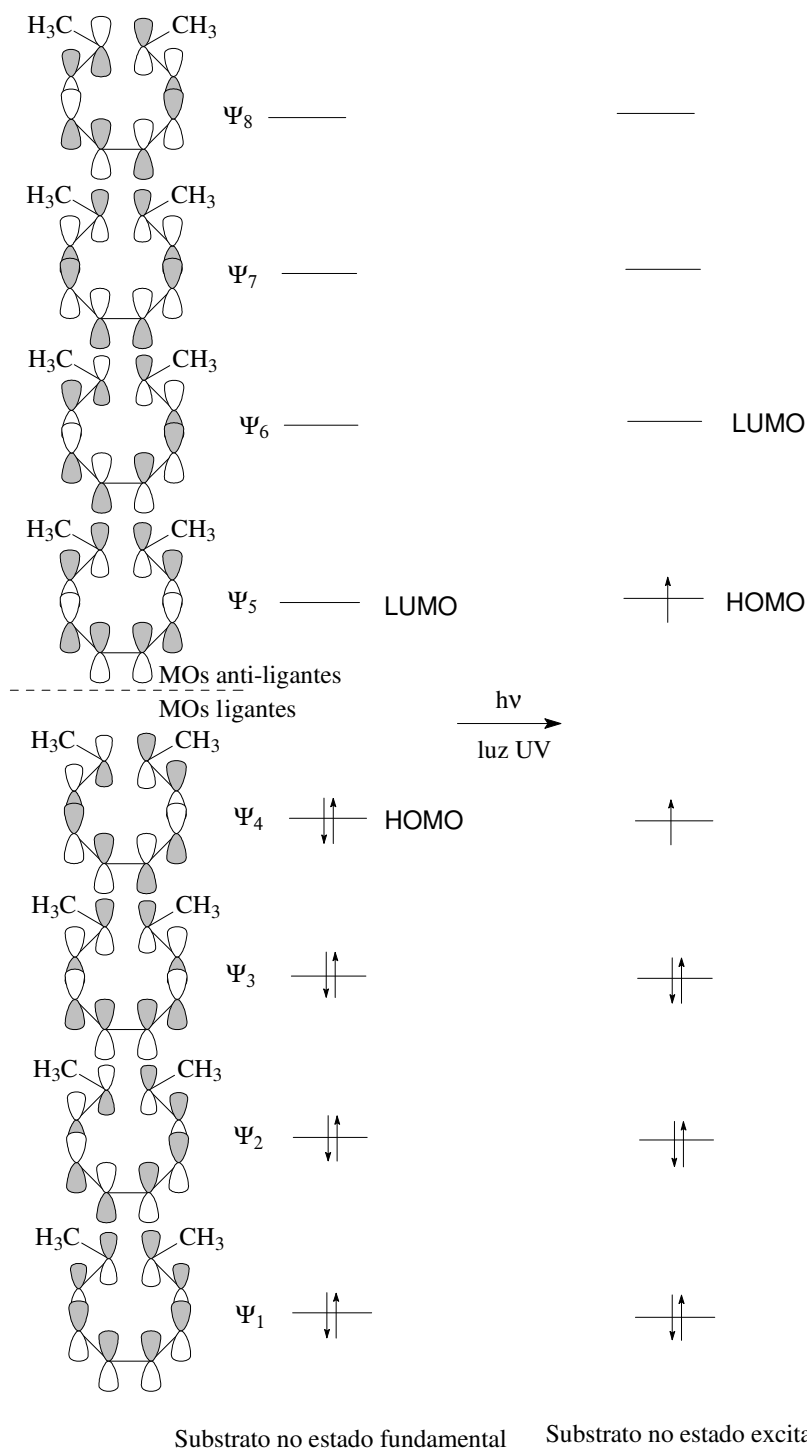
b) rearranjo de *Claisen*.

### 3.9 Respostas dos exercícios de Reações Eletrocíclicas e Ciclizações.

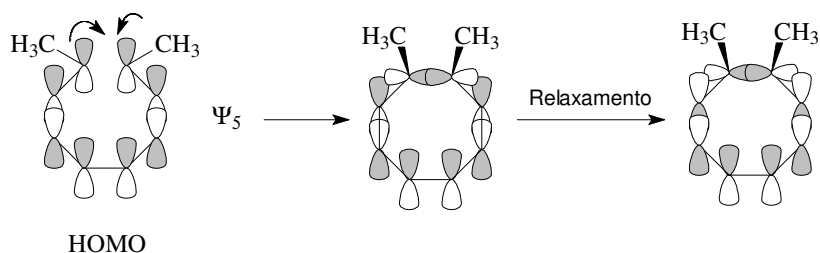
**1) Considerando a ciclização monomolecular**

**a) e e)** ver esquema reacional.

**b), c) e d)** Orbitais moleculares do substrato que podem hospedar elétrons  $\pi$ :



f) Houve um movimento dis-rotatório, pois o orbital de fronteira HOMO do substrato irradiado por luz UV (que é o único responsável para o acontecimento em ciclições monomoleculares) tem simetria par.



**2)** Para não correr o risco de violentar a regra de *Pauli*. Essa regra diz: é impossível a existência de dois (ou mais) elétrons que são idênticos em todos os quatro números quânticos, dentro de um conjunto estável de átomos. A expressão "conjunto estável" é muito ampla, assim a regra vale para moléculas, cristais, metais, complexos e também para o estado de transição da cicloadição. O perigo de violentar a regra de *Pauli* seria dada, caso na cicloadição participariam dois orbitais HOMO, cada um contendo um elétron.

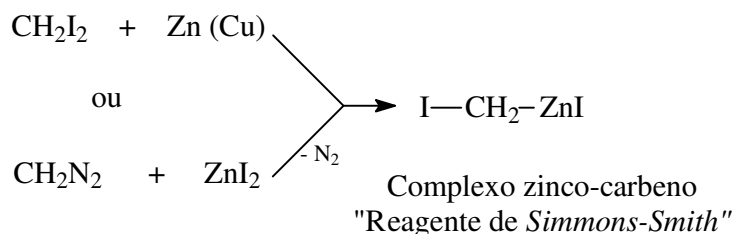
Aquele mesmo caso existe onde dois orbitais se juntam que ambos contêm um elétron. Foi discutida a reação (muito rápida) de recombinação de radicais (p. 56), porém neste caso se forma apenas uma nova ligação  $\sigma$ , e não duas ao mesmo tempo, como é o caso na cicloadição.

**3) a)** As reações típicas dos carbenos  $^1\text{CH}_2$  (= carbeno singlete, isto corresponde ao estado excitado) são as cicloadições [2+2].

**b)** As reações típicas dos carbenos  $^3\text{CH}_2$  (= carbeno tripleto, isto corresponde ao seu estado fundamental) são: inserções em ligações C-H e cicloadições em C=C, de maneira radicalar e em etapas; a sequência das etapas é suficientemente demorada para encorajar rotações em volta de ligações  $\sigma$ . A consequência é a racemização do produto de adição.

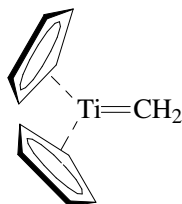
**c)** Quem fornece produtos de estereoquímica definida são apenas os carbenos singlete. Observa-se uma cicloadição "cis", quer dizer, os demais substituintes no alqueno que reage com o  $^1\text{CH}_2$ , não mudam de posição relativa.

**4) a)** Reagente de *Simmons-Smith*:



O carbeno foi estabilizado e blindado de um lado. Esta situação se realiza com zinco que pode complexar o carbeno. O complexo é representante dos carbenos de *Fischer*, portanto hospeda um carbeno de caráter singlete.

Estrutura do reagente de *Tebbe*:



O reagente de *Tebbe*,  $\text{Cp}_2\text{Ti}=\text{CH}_2$ , é um típico carbeno de *Schrock* que pode ser sintetizado a partir do trimetilalumínio e dicloreto de titanoceno ( $\text{Cp}$  = ciclopentadienil-ânion;  $\text{C}_5\text{H}_5^-$ ). O acréscimo de quantidades catalíticas de piridina liberam o complexo em forma de carbenóide.

**b) Aplicação do reagente de *Simmons-Smith*:**

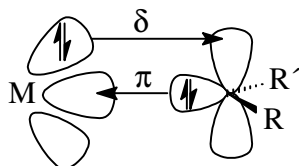
Útil para ciclopropanamentos, sem o perigo de ocorrer a reação de inserção do carbeno numa ligação C-H. A reação de *Simmons-Smith* funciona particularmente bem com alcoóis alílicos onde o grupo hidroxila contribui à estabilização do complexo ativado, por formação de uma ligação secundária  $\text{Zn}^{\text{II}}\text{O}$ .

**Aplicação do reagente de *Tebbe*:**

A reatividade do carbeno para reagir com alquenos, formando ciclopropano, é muito baixa. Em vez disso pode atacar especificamente o grupo carbonila, por ter uma dupla-ligação polar e mais reativa. Muitos diferentes substratos com grupo carbonila podem reagir com o reagente de *Tebbe*. Sempre é o carbeno (= nucleófilo!) que ataca o carbono e o titânio que ataca o oxigênio do grupo  $\text{C}=\text{O}$ . Na maioria das vezes o complexo intermediário cíclico é instável e se decompõe, liberando um complexo extraordinariamente estável com a unidade  $\text{Ti}=\text{O}$  e o substrato onde formalmente o grupo carbonila  $\text{C}=\text{O}$  foi transformado em  $\text{C}=\text{CH}_2$ .

**5) a) Conceito de estabilização dos carbenos, segundo *Fischer*:**

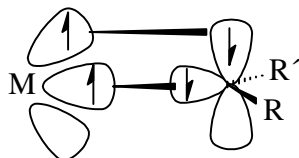
Entre metal de transição (rico em elétrons) é estabelecida uma ligação do tipo  $\delta$ , mais corretamente entre um orbital  $d$  do metal ocupado por dois elétrons e um orbital  $p$  vazio do carbeno; a segunda ligação é uma retro-dativa, do ocupado orbital  $p$  do carbeno para um orbital  $d$  vazio do metal.



**Conceito de estabilização dos carbenos, segundo *Schrock*:**

Tanto o metal quanto o carbeno têm dois elétrons desemparelhados. Então cada componente por si pode ser entendido como birradical, costuma-se também falar do estado tripleto (experimentalmente comprovado através das características paramagnéticas do complexo). A polarização em cada uma das ligações é governada pela diferença em eletronegatividade: os elétrons são deslocados para o lado do carbono. Isso tem por

consequência uma reatividade do carbeno como nucleófilo, isto é, contrário dos complexos de *Fischer*.



**b) Principais características estruturais e reatividades dos carbenos de *Fischer*:**

- baixo número de oxidação do metal
- metais de transição do meio à direita, tais como Fe(0), Mo(0) ou Cr(0)
- os demais ligantes no metal sejam  $\pi$ -aceitadores, tais como CO,  $\text{NO}^+$ ,  $\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $\text{PR}_3$
- grupo R e/ou R' são hetero-átomos (quer dizer, desigual a carbono), tais como os grupos -OMe ou -NR<sub>2</sub>
- distribuição eletrônica no carbeno, parecida à das cetonas (isto é, carbono positivado).
- Carbeno é eletrofílico, então pode ser atacado por nucleófilos.

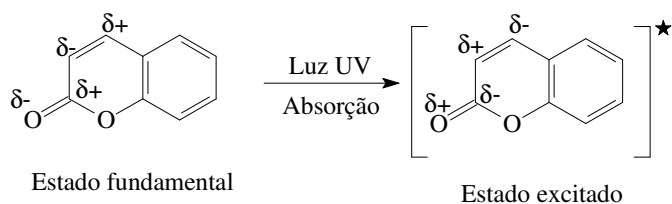
**Principais características estruturais e reatividades dos carbenos de *Schrock*:**

- o metal tem um alto número de oxidação,
- tipicamente um metal de transição do lado esquerdo, tais como Ti(IV) ou Ta(V),
- os demais ligantes no complexo não tenham a propriedade de  $\pi$ -aceitador, mas apenas de  $\sigma$ -doador, tais como -alquila, -arila,, -vinila, -acila, -amina...
- os grupos R não tenham qualidade como  $\pi$ -doador; geralmente é um carbono  $sp^3$ .

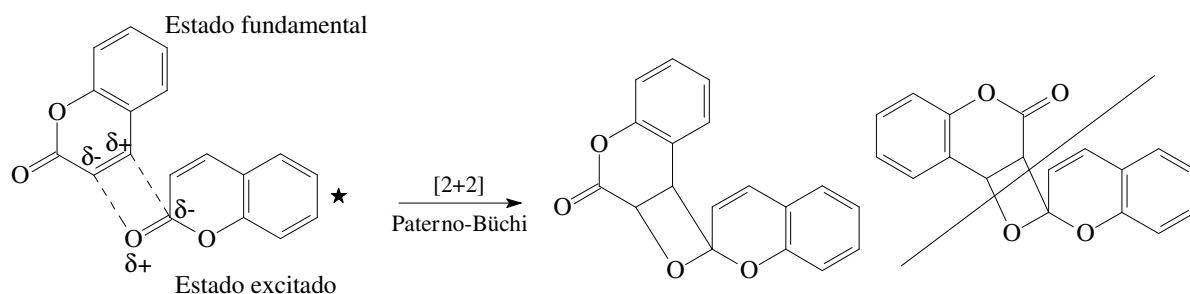
**6)** O tartarato é um complexante quiral e opticamente puro (apenas o isômero (+), ver p. 227), o álcool alílico um complexante pro-quiral (quer dizer, torna-se quiral, no momento que está sendo complexado pelo Ti). Os dois, quando estiverem fixados na esfera coordenativa do Ti(IV), formam complexos diastereoisoméricos. Diastereoisômeros têm energias internas e estabilidades termodinâmicas diferentes, portanto espera-se um excesso de um dos dois isômeros. Em seguida o meio oxidante se aproxima nestes complexos, para efetuar a epoxidação do álcool alílico pelo lado de fora. O anel do epóxido é formado seletivamente de um lado - o produto de oxidação se formou de maneira estereosseletiva.

**7) a)** A síntese de *Paterno-Büchi* é uma cicloadição [2+2], portanto requer da ativação fotolítica de um dos participantes. No caso da reação de *Paterno-Büchi* isto é a cetona (o grupo carbonila mostra absorção forte na região de UV tipo B) que fica excitada e reage com uma olefina isolada ou pouco conjugada, mas não com  $\text{C}=\text{C}$  aromáticos. Forma-se um anel de quatro membros contendo um átomo de oxigênio. Este ciclo, chamado de oxetano, é de difícil acesso por outros métodos, devido a instabilidade inerente dos anéis de quatro membros (compare p. 454). O sucesso da reação de *Paterno-Büchi* é limitado, devido a uma série de reações paralelas.

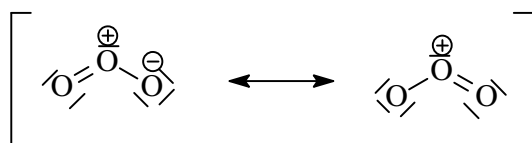
**b) Excitação fotolítica da cumarina:**



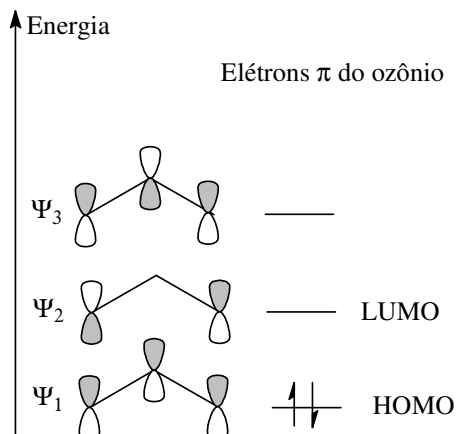
c) Na dimerização da cumarina, no sentido de *Paterno-Büchi*, têm que respeitar-se as polaridades da molécula excitada (que reage com o grupo carbonila) e da molécula no estado fundamental (que reage com a dupla ligação C=C):



8) a) O ozônio é descrito, mais corretamente, através de uma fórmula de ressonância:



b)

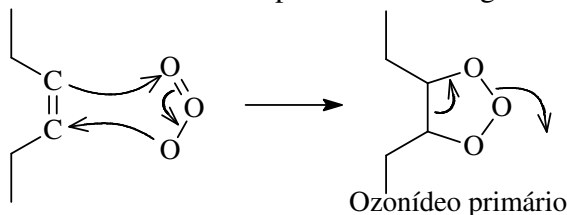


Note: o ozônio tem apenas dois elétrons  $\pi$ , já que tem apenas uma dupla-ligação O=O. Porém, na cicloadição entram, além destes, dois elétrons não-ligantes (elétrons  $n$ ; não incluídos no esquema de MO acima), completando assim o total de 6 elétrons, necessários para essa reação termicamente decorrer.

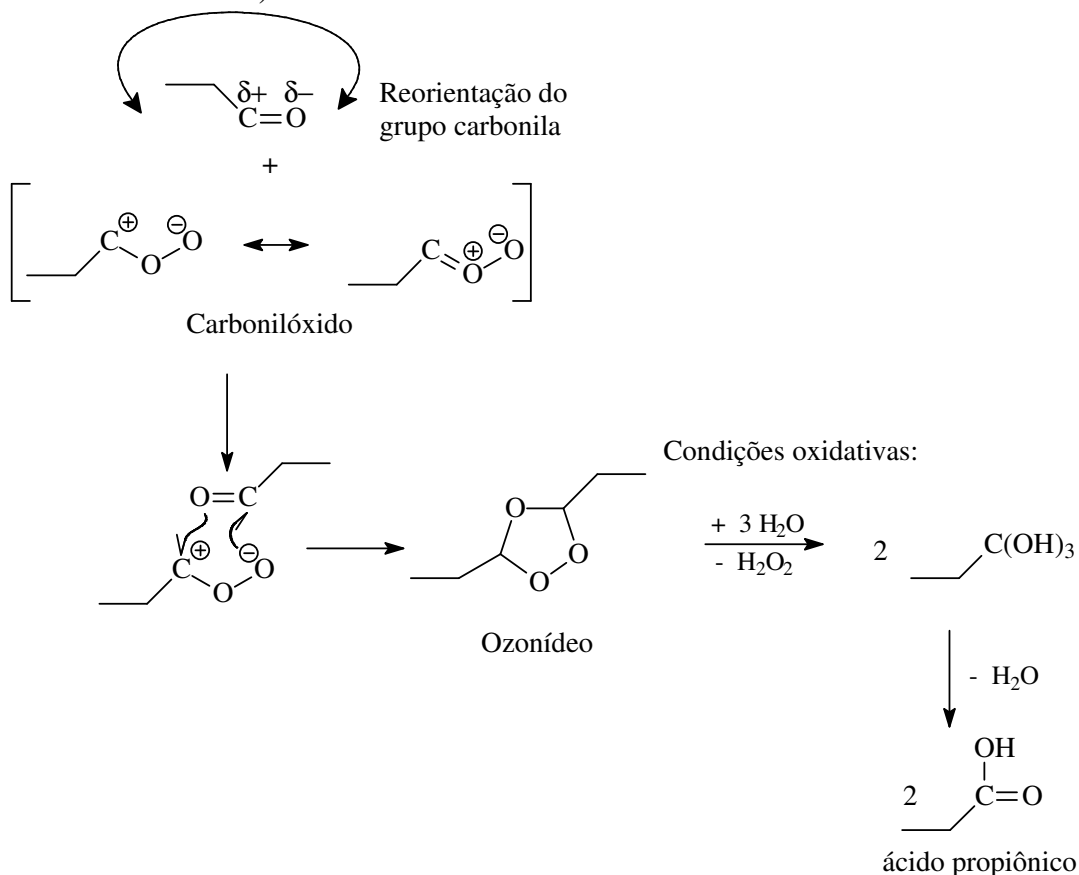
c) Ozonólise do 3-hexeno:



1) Formação do ozonídeo primário (as flechas no produto já indicam o movimento eletrônico necessário para entrar na segunda etapa):



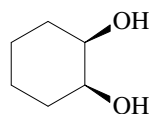
2) Rearranjo para o ozonídeo e hidrólise sob condições oxidativas (que é o caminho mais comumente realizado):



Sob condições redutivas se obtém 1-propanol; na ausência de oxidantes e redutores o propanal (= propionaldeído).

**9) a)** A "prova de *Baeyer*" é o tratamento de duplas-ligações C=C (alquenos isolados ou conjugados, mas não aromáticos) com  $\text{KMnO}_4$  (aq) neutra. Através de um heterociclo de 5 membros o substrato insaturado é oxidado. Após a sua hidrólise fornece o *cis*-diol. Ao mesmo tempo o permanganato (violeta) é reduzido ao  $\text{Mn(II)}$  que é praticamente incolor.

**b)**  $\text{Mn}^{2+}$  (quase incolor) e *cis*-1,2-ciclohexanodiol.



**10) a)** Cicloadição de *Diels-Alder* regular: HOMO do dieno reage com LUMO do dienófilo.

Cicloadição de *Diels-Alder* inversa: LUMO do dieno reage com HOMO do dienófilo.

**b)** Condições favoráveis à cicloadição de *Diels-Alder* regular:

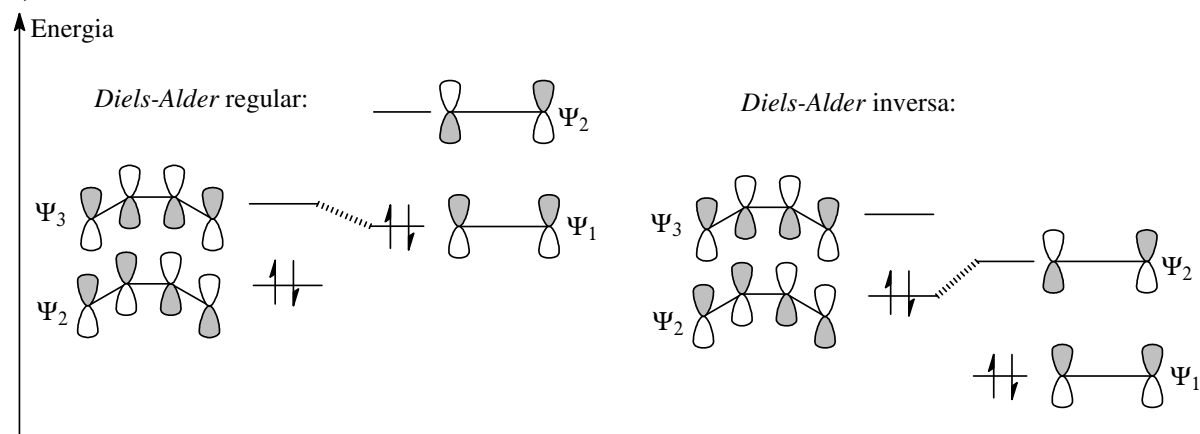
posição alta do HOMO do dieno e uma posição baixa do LUMO do dienófilo.

Condições favoráveis à cicloadição de *Diels-Alder* inversa:

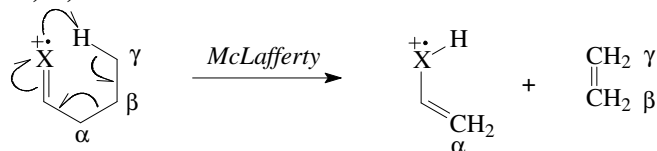
posição alta do HOMO do dienófilo e uma posição baixa do LUMO do dieno

Como substituintes retiradores de elétrons abaixam a energia e doadores elevam a energia do sistema  $\pi$ , então a *Diels-Alder* regular pede fornecedores de elétrons no dieno ( $R = -\text{alquila}, -\text{O-alquila}, -\text{N(alquila)}_2$ ) e retiradores no dienófilo ( $R' = -\text{NO}_2, \text{COOH}, -\text{CO}-, -\text{CN}, -\text{SO}_2-$ ).

**c)**



**11) a)**

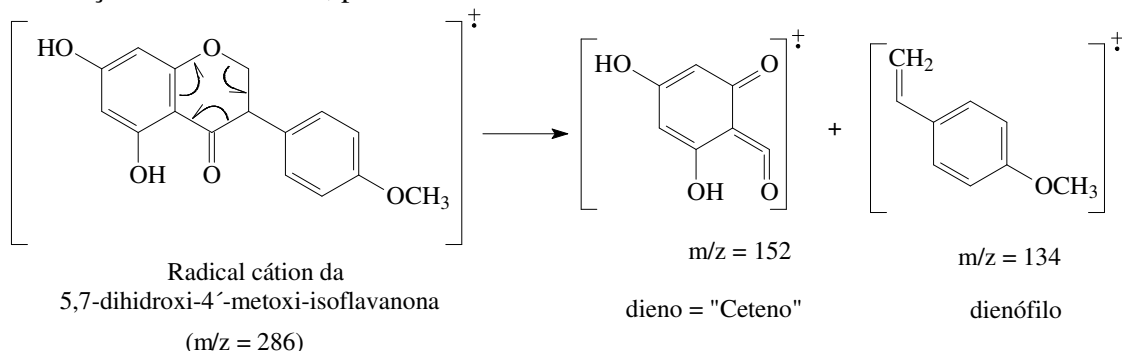


Radical-cátion  
formado no EM

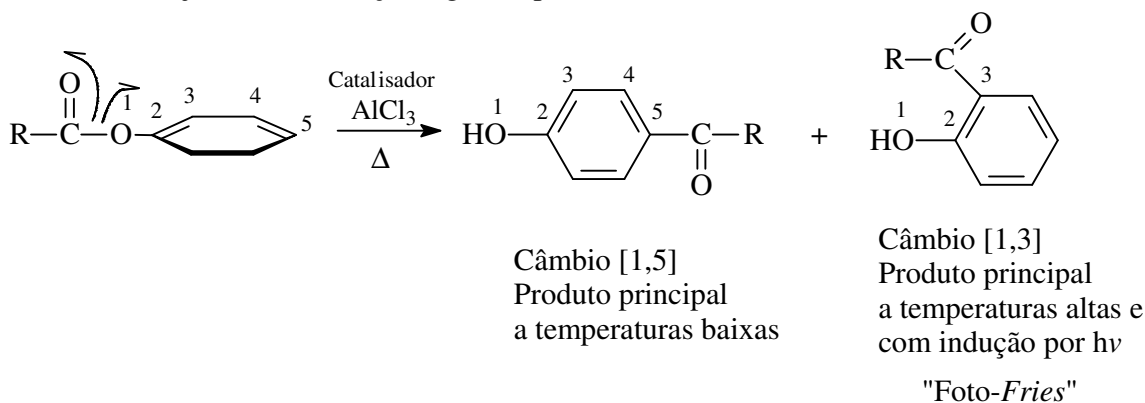
**b)** A reação *Norrish* tipo II pode ser vista como reversa da reação *eno*.

Observação: a quebra de *Norrish* tipo II se discute geralmente em termos de radicais, então aproveita da incidência de luz UV. Ao invés desta, a reação *eno* é geralmente termicamente induzida.

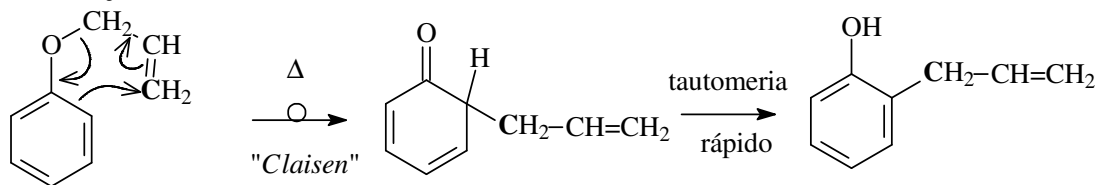
**12)** Uma fragmentação ou de-ciclicização no espectrômetro de massas é a reversa da cicloadição de *Diels-Alder*, portanto chamada de *retro-Diels-Alder*.



**13) a)** Rearranjo de *Fries*: reação sigmatrópica e [1,5] e, mais difícil, [1,3].



**b)** Rearranjo de *Claisen*:



Fenil-alil-éter

Os dois métodos são alto valorizado devido a facilidade de

- funcionalizar o anel aromático
- introduzir um substituinte no aromático cuja estrutura permite derivatizações; tanto o grupo acila (*Fries*) quanto o grupo alila (*Claisen*) fazem uma química interessante que pode levar a uma grande variedade de produtos.
- criar uma nova ligação carbono-carbono

Note-se que através da reação "Foto-Fries" são acessíveis os derivados do ácido salicílico, por sua vez importantes materiais de partida no setor farmacêutico.

## 4 Substituição aromática

### 4.1 Critérios para o caráter aromático

Antes de discutir as reações de compostos aromáticos é importante familiarizar-se com as características destes compostos. Até os anos 30 do século passado não era muito claro o que causa a estabilidade extraordinária, característica comum de todos os compostos aromáticos. Os trabalhos fundamentais de *Erich Hückel* sobre a estrutura eletrônica marcaram o maior avanço para chegar ao entendimento moderno da aromaticidade e, em particular, sua reatividade. Portanto, deve ser citado em primeiro lugar entre os critérios de aromaticidade.

#### 1) Regra de Hückel:

Em um sistema aromático participam  $(4n - 2)$  elétrons  $\pi$ , sendo  $n$  um número inteiro. Quando  $4n$  elétrons  $\pi$  estão em conjugação o sistema é chamado de “anti-aromático”.

#### 2) O composto deve ser cíclico

Duplas ligações exocíclicas somente contribuem em casos raros e excepcionais na conta do critério 1.

#### 3) O composto deve ter uma arquitetura coplana.

Isto é, todos os carbonos do anel devem ficar no mesmo plano. Desta forma todos os orbitais atômicos  $p$ , não importa se contêm 0, 1 ou 2 elétrons, estão orientados perpendicularmente ao plano dos núcleos. Somente assim resulta uma superposição máxima entre eles, para que possam formar um orbital molecular,  $\pi$ , de baixa energia.

Além destes 3 critérios principais, conheceremos mais 4, mais à frente (p. )

#### Aplicação dos três critérios principais para aromaticidade

Benzeno, a substância mãe dos aromáticos, contém um elétron em cada orbital  $p$ . Para assumir o arranjo energeticamente mais favorável, todos os orbitais atômicos do tipo  $p$  (“AOs” = um par de lobos, situados acima e abaixo de um núcleo de carbono) devem ser coplanos. Isto implica que, ao mesmo tempo, os próprios núcleos de carbono têm que ficar coplanos, também. O conjunto de todos os lobos, visualizado na figura, é o orbital molecular (“MO” =  $\Psi$ ) - que formou a base da discussão das reações eletrocíclicas (cap. 3) e que será igualmente importante em nossa discussão dos aromáticos.

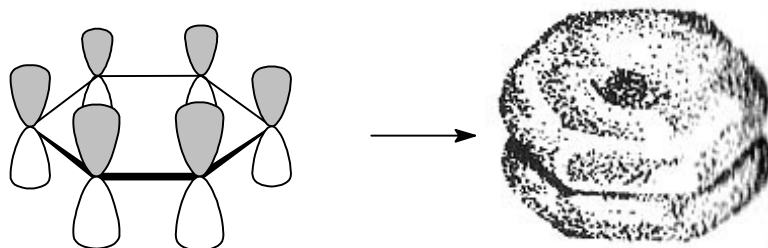
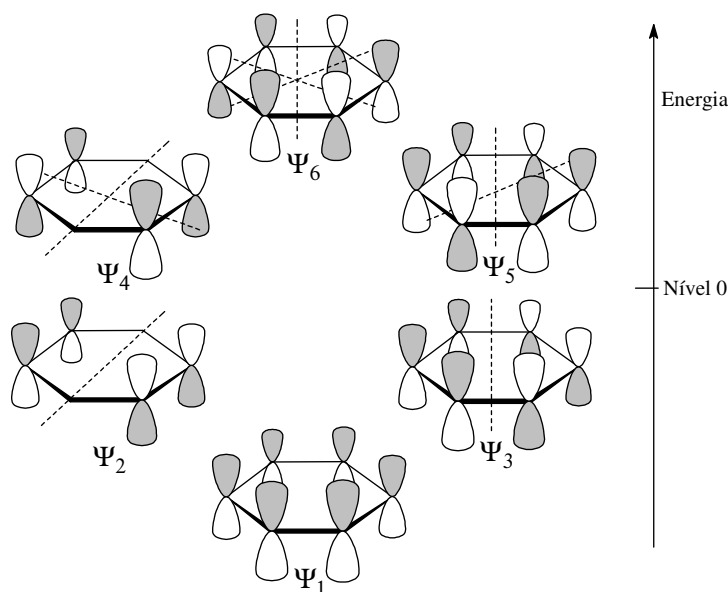


Figura 20. Construção do MO  $\Psi_1$ , a partir de seis AOs do tipo  $p$ , unidirecionados.

As cores diferentes dos lobos em cada carbono, na figura cinza em cima e branca em baixo, representam o sinal da função de onda, que é negativo de um lado e positivo do outro lado do núcleo.

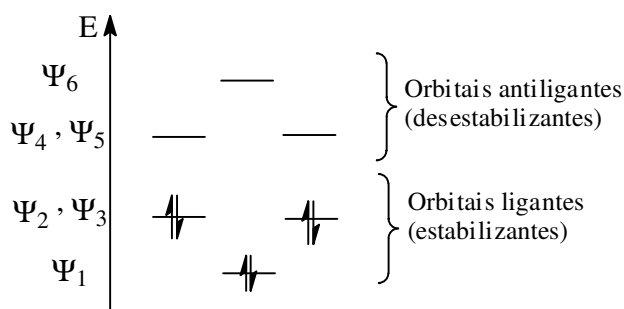
**Atenção:** os sinais da função de onda  $\Psi$  têm nada a ver com cargas ou densidade eletrônica no orbital! O leitor deve ser ciente que aqui não se fala sobre elétrons, mas somente sobre o lugar onde os elétrons podem ser acomodados. Este lugar é chamado de **orbital molecular** ("MO") e se estende sobre todo o sistema, desde que possua átomos vizinhos que contribuam à conjugação (a explicação da expressão "conjugação", ver próximo ponto).

Na figura acima está representada a orientação dos orbitais atômicos  $p$  que possibilita a formação do orbital molecular "MO" de energia mais baixa, o  $\Psi_1$ . Nota-se que todos os sinais têm a mesma direção e orientações idênticas (lobo de sinal positivo = lobo escuro, para cima). Isso leva à superposição máxima entre os AOs, ou seja, abre o maior espaço para acomodar elétrons - melhor mostrado através da figura à direita. Já com orientações opostas dos lobos o espaço diminui. Em vez de um possível lugar para os elétrons tem-se um **plano de nó**, isto é, entre os lobos antiparalelos é uma área onde a probabilidade de encontrar um elétron é zero. Como já sabemos de inúmeros exemplos estruturais, prender elétrons em pequeno volume custa energia (no conceito de *Pearson* uma situação apertada desta se chama "dura"). Significa que o MO tem mais energia, quanto maior o número de nós. Obtêm-se assim os MOs  $\Psi_2, \Psi_3, \Psi_4, \dots$ , em níveis energéticos cada vez mais altos.



*Figura 21. Representação dos orbitais moleculares do benzeno junto com seus níveis energéticos. Nível 0: energia dos orbitais atômicos isolados. Note-se que os orbitais  $\Psi_2/\Psi_3$  e  $\Psi_3/\Psi_4$  são degenerados. As posições dos planos de nó são indicadas por linhas tracejadas.*

Em compostos neutros e aromáticos com  $(4n - 2)$  elétrons  $\pi$  é possível construir  $(4n - 2)$  orbitais moleculares  $\Psi$ , a técnica usada chama-se "combinação linear de orbitais atômicos para formar orbitais moleculares" ("LCAO-MO" = Linear Combination of Atomic Orbitals to Molecular Orbitals). Não necessariamente estes MOs possuem energias diferentes. No caso de igualdade energética se usa a expressão "degeneração". O benzeno, como ilustrado abaixo, tem 6 MOs em 4 diferentes níveis energéticos, onde  $\Psi_2 / \Psi_3$  e  $\Psi_4 / \Psi_5$  são orbitais degenerados. Em analogia aos orbitais atômicos, um MO pode acomodar no máximo dois elétrons (Princípio de *Pauli*). Quando todos os elétrons ocupam os MOs mais baixos, o composto encontra-se no estado eletrônico fundamental. No caso do benzeno onde têm 6 elétrons  $\pi$ , então os MOs  $\Psi_1$ ,  $\Psi_2$  e  $\Psi_3$  serão completos. Quando um ou mais elétrons são elevados para orbitais de energias mais altas, a molécula se encontra num estado eletrônico excitado. Como já visto no cap. 3, essa elevação pode ser alcançada por incidência de luz (especialmente luz UV) ou reação química - mais do que por energia térmica.



*Figura 22. Ocupação dos MOs do benzeno por elétrons  $\pi$ , mostrando o estado fundamental.*

A experiência mostrou: a partir de  $n$  AOs resultam igualmente  $n$  MOs, isto é,  $n$  possibilidades de orientação relativa dos lobos. Em geral, quando lobos do mesmo sinal (da mesma cor) se aproximam o resultado é uma interação construtiva (= atração = ligação covalente,  $\pi$ ). Quando os lobos de átomos vizinhos incluem um ângulo de  $90^\circ$  o grau de interação é zero, quer dizer, nem atrativo nem repulsivo. Finalmente, a orientação anti-paralela dos AOs significa interação destrutiva (= repulsão = situação anti-ligante, também representado pelo símbolo " $\pi^*$ "). Este conceito tem por consequência que a energia do MO aumenta junto ao número de planos de nó.

Conforme o dito sobre atração e repulsão, um MO pode assumir um nível energético mais baixo ou mais alto, do que a soma das energias calculadas para os AOs isoladas. Na Figura 21 o nível dos AOs isolados é representado pelo "Nível 0".

Como calcular enfim a energia interna de uma molécula aromática? São dois fatores a serem considerados: um é o nível energético do MO, outro fator é a ocupação deste MO por elétrons. Esses dois fatores devem ser levados em consideração para cada MO da molécula.

Aplicando esse método à situação fundamental do benzeno, mostrada na Figura 22: somente contribuem à energia interna da molécula os MOs  $\Psi_1$  a  $\Psi_3$ , por que são repletos de elétrons. Por outro lado, as energias dos orbitais  $\Psi_4$  a  $\Psi_6$  não tem importância nesta situação, por que são vazios, então não contribuem à energia interna.

Os elétrons procuram ocupar os MOs de energia mais baixa possível<sup>182</sup>. A molécula tem estabilidade máxima quando todos os MOs abaixo do nível 0 contêm 2 elétrons e todos os orbitais acima do nível zero ficam desocupados. Essa é a situação mostrada na Figura 22 com o estado eletrônico fundamental.

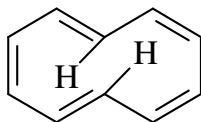
Sabemos que um nível baixo em energia sempre significa reatividade baixa, ou seja, a molécula é inerte. Em outras palavras, uma reação química requer participantes em níveis energéticos elevados. Daí podemos questionar: quais são os eventos que elevam a energia da molécula (= desestabilização = aumento em reatividade)?

São três eventos:

1. Elevação de um elétron de MO baixo para um MO mais alto; isso eleva bastante a energia interna e pode ser provocado por radiação  $h\nu$  da região ultravioleta. Como já vimos no cap. 3, a elevação mais relevante na prática é do HOMO para o LUMO (ver p. 198).
2. Retirar um elétron de um MO de nível baixo (= ionização positiva);
3. Adicionar um elétron a um MO de nível alto (= ionização negativa).

Vale também o contrário: acrescentar um elétron a um MO abaixo do nível zero ou retirar um elétron de um nível acima do nível zero, aumenta a estabilidade (= abaixa a reatividade) da molécula.

O [10]-anuleno satisfaz a regra de *Hückel*. Porém, contém duas duplas ligações de conformação *trans*. Os hidrogênios mostrados na fórmula abaixo se interferem e consequentemente o sistema anular desvia da co-planaridade. Isto reduz drasticamente a sua estabilidade aromática, o que se percebe numa reatividade elevada, especialmente nos hidrogênios em destaque:



[10]-anuleno

Os demais critérios para aromaticidade:

4) O sistema de elétrons deve estar em conjugação.

Somente orbitais atômicos (AOs)  $2p$  vizinhos conseguem interagir de forma construtiva o que tem por resultado uma ligação múltipla. O princípio da conjugação não se restringe

<sup>182</sup> Obedecendo a regra de *Hund*, segundo a qual MOs degenerados são ocupados com um elétron cada, antes de colocar um segundo elétron em um destes MOs.

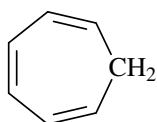
apenas a dois átomos vizinhos, mas pode estender-se ao longo da inteira molécula poliatômica – desde que satisfazem todos os critérios a seguir:

- todos os orbitais provêm de átomos vizinhos;
- Todos os orbitais têm aproximadamente o mesmo tamanho. Isso vale geralmente para átomos do mesmo período; certamente vale para os exemplos acima, onde todos os átomos são carbonos. Já nos heterociclos contendo elementos dos períodos superiores, tais como S, P, As ou metais, a conjugação é prejudada devido à insuficiência neste critério.
- Todos os AOs tenham a mesma geometria.
- Todos os AOs tenham orientação paralela/antiparalela.

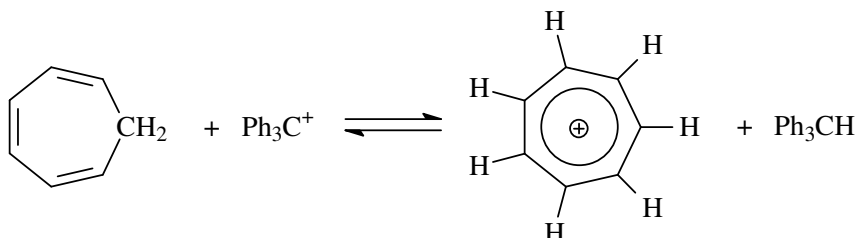
No benzeno todos esses critérios são satisfeitos: trata-se exclusivamente de carbonos, todos são vizinhos e todos contribuem com um AO do tipo *p*, bem alinhados na vertical. Em ambos os exemplos acima tem-se conjugação. Na fórmula de *Lewis* a molécula com sistema conjugado é anotada como duplas-ligações e/ou pares de elétrons não ligantes, rigorosamente alternados com ligações simples. Em casos de ânions, cátions ou radicais a carga ou o elétron desemparelhado não interferem na conjugação - desde que são rodeados por duplas ligações. O mesmo vale para hetero-átomos que participam no sistema anelar. Sendo assim, um par de elétrons não-ligantes que se encontra num orbital adequado, pode tranquilamente participar num sistema conjugado, desde que interaja com os lobos dos átomos vizinhos. Deve-se destacar que a ocupação dos orbitais por elétrons não é critério para conjugação!

### Exemplo 3:

O cicloheptatrieno não é aromático porque o grupo metileno,  $-\text{CH}_2-$ , atrapalha a conjugação. Este carbono não tem orbital  $2p$  (ele só tem  $sp^3$ ), portanto não entra em conjugação com os orbitais  $2p$  vizinhos.



Ao perder um hidreto,  $\text{H}^-$ , os critérios para aromaticidade estarão satisfeitos. No ciclo do tropílio cátion tem-se formalmente um AO com orbital *p* vazio. O acesso ao tropílio-cátion, no entanto, não é muito fácil, como mostra a seguinte reação:

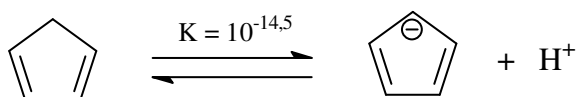


(Observação: essa reação pode ser classificada como oxidorredução ou como reação ácido-base.)



Exemplo 4:

O ciclopentadieno “Cp” também não é aromático. Porém, o seu ânion, o ciclopentadienila é aromático, sim. Os MOs são construídas a partir de 5 AOs, de orientação alinhada; nestes cinco MOs se encontram 6 elétrons (satisfação da regra de *Hückel*). Como a aromaticidade sempre significa vantagens energéticas, o produto da reação de desprotonamento é favorecido. A acidez de *Cp* fica, portanto, muito acima de outros hidrocarbonetos, então é mais próxima à do fenol:



Com  $\text{Cp}^-$  é possível solubilizar metais de transição em solventes orgânicos, pela formação de complexos chamados de metallocenos. Esta é uma estratégia importante na síntese orgânica porque muitos metallocenos têm atividade catalítica. Uma outra vantagem de metallocenos é uma reatividade diferenciada, tanto do metal quando estiver no alcance do sistema  $\pi$ , quanto do ligante aromático. Assim é possível conduzir uma série de reações típicas para aromáticos com o ferroceno: a sulfonação, mercuração, alquilações de *Friedel-Crafts*, acilações e a síntese de *Vilsmyer* (todas elas são descritas neste capítulo), são bastante facilitadas pela complexação do  $\text{Cp}^-$  com o metal. Através da reação entre ferroceno e metais alcalinos se consegue um composto aniônico que facilmente reage com  $\text{CO}_2$ , fornecendo assim ácidos carboxílicos aromáticos<sup>183</sup>.

5) Critério energético obtido no experimento

A energia interna do sistema (no estado fundamental) deve ser menor do que a soma das energias das duplas ligações isoladas. Se fosse igual o composto seria não-aromático; se fosse maior seria anti-aromático.

A estabilidade aromática do benzeno pode ser determinada por calorimetria, para uma série de hidrogenações catalisadas por paládio metálico. Todas essas hidrogenações têm caráter exotérmico: a do cicloexeno, do 1,4-cicloexadieno e a do benzeno. A reação do benzeno, porém, libera bem menos energia do que os incrementos das três duplas-ligações deixavam esperar. Assim se conseguiu quantificar a estabilidade aromática, pela diferença entre o hipotético “1,3,5-cicloexatrieno” e o benzeno real: ela corresponde a  $150 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ !

<sup>183</sup> D.W.Slocum, Metalation of metallocenes, J.Chem.Educ. **46**, 144 (1969).

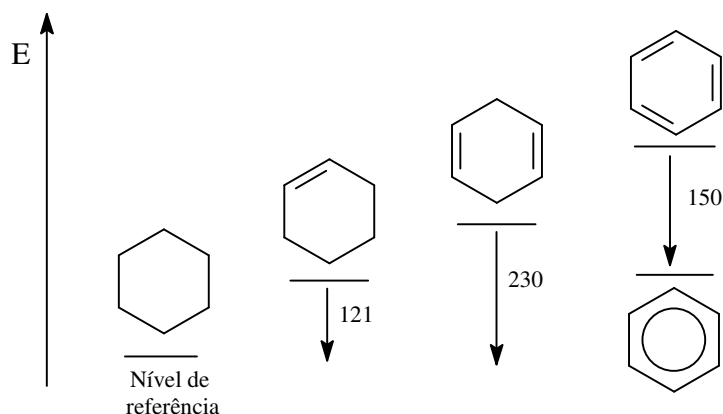
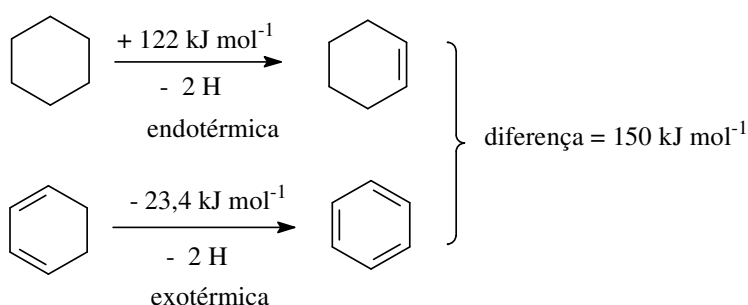


Figura 23. Calor de hidrogenação dos compostos insaturados.

Ciclohexano:  $0 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ; ciclohexeno:  $119 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ; 1,4-ciclohexadieno:  $229 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ; “1,3,5-ciclohexatrieno”:  $356 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ; benzeno: apenas  $206 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ .

O ensaio “invertido”, isto é, a desidrogenação de cicloexeno e de 1,3-cicloexadieno traz o mesmo resultado:



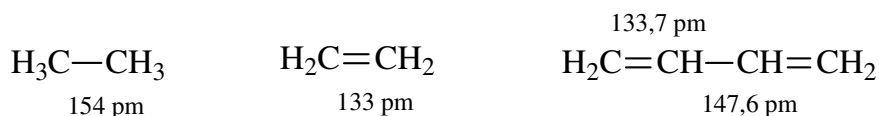
Energia interna baixa implica pouca necessidade de fazer reações. E realmente, os aromáticos são bem menos reativos do que os alquenos. Reações que são típicas para alquenos isolados (e também conjugados) não ocorrem com aromáticos, tais como:

- adição de bromo
- prova de *Baeyer* (descoloração de  $\text{KMnO}_4$ )
- polimerização

#### 6) Todas as distâncias C-C em compostos homo-aromáticos são iguais

No caso do benzeno todas as distâncias C-C são de 139 pm. Em compostos não aromáticos de duplas ligações conjugadas, como por exemplo no 1,3-butadieno, todas as distâncias C-C são entre a da ligação simples C-C em alcanos e da dupla C=C em alquenos isolados, mas continuam desiguais. Sendo assim, até os polienos conjugados mais compridos (por exemplo, vitamina A, algumas cianinas coloridas) mostram duas distâncias interatômicas C-C.

## Distâncias C-C:

7) Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (r.m.n.):

A espectroscopia traz evidência sobre a distribuição e densidade eletrônica em uma molécula. Ao aplicar um campo magnético externo se induz linhas de campo adicionais em torno do benzeno, também referidas como corrente anelar, que reforçam o efeito do campo externo no local dos núcleos de hidrogênio e carbono. Na literatura<sup>184</sup> usa-se a expressão de núcleos menos blindados quando participam num anel aromático. A energia necessária para entrar em ressonância com os núcleos de H e C fica mais baixa. Na escala da r.m.n., geralmente com tetrametilsilano como referência, se observam picos característicos, localizados em campo baixo (7-8 ppm no  $^1\text{H}$  e 100-150 ppm na ressonância do  $^{13}\text{C}$ ).

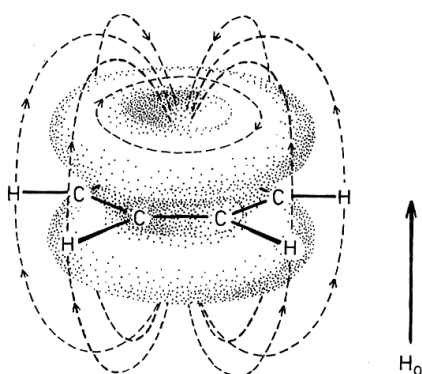


Figura 24. O anel benzênico sob influência do campo magnético,  $H_0$ . O campo induzido no anel reforça a ressonância com os núcleos

**4.1.1 Notação de compostos aromáticos**

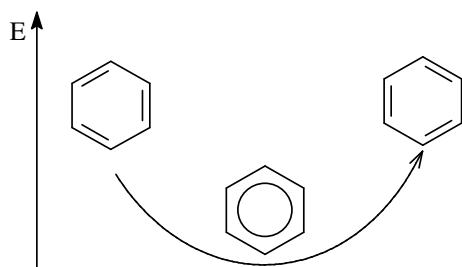
A próxima figura mostra as notações mais usadas para compostos aromáticos.

As projeções de *Kekulé* são estruturas marginais de energia elevada. Como já vimos na Figura 20, à direita, não é correto fixar as duplas ligações em certos locais do anel. Melhor é a projeção de *Robinson* (com o anel no meio) que sugere uma distribuição eletrônica uniforme, então corresponde mais à realidade física e química.

<sup>184</sup> E.Breitmaier, W.Voelter, 13C-NMR-Spectroscopy, Methods and Applications, Verlag Chemie, Weinheim 1987.

R.K.Harris, Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy - A Physicochemical View, Pitman, London 1983.

R.J.Abraham, J. Fischer, NMR Spectroscopy, J. Wiley, New York 1988.



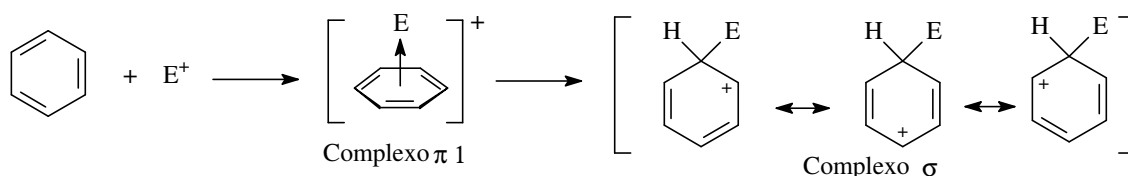
**Observação:** apesar das insuficiências da fórmula de *Kekulé*, usaremos exclusivamente essa notação para compostos aromáticos porque permite resolver problemas mecanísticos, especialmente questões de regioselectividade na substituição aromática. Já a projeção de *Robinson* não serve neste sentido.

## 4.2 Substituição aromática eletrofílica

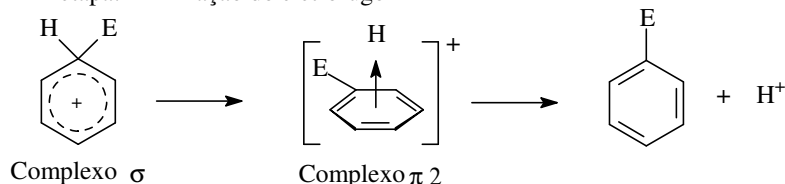
Devido à alta densidade eletrônica (= muitos elétrons de valência sobre poucos átomos) podemos esperar elevada susceptibilidade dos aromáticos frente eletrófilos. Como já foi elucidado acima, sua reatividade fica abaixo dos alquenos, devido a estabilidade da mesomeria aromática. Então não se observa adições nas quais as duplas ligações são consumidas (ver p. 155), mas apenas substituições, onde o caráter aromática fica inalterado e somente o hidrogênio é trocado por algum eletrófilo. Sem dúvida alguma, a reação mais típica dos aromáticos é a  $S_E$ .

O mecanismo da substituição eletrofílica, de maneira geral, consiste em uma adição, seguida por eliminação.

1ª etapa: Adição do eletrófilo



2ª etapa: Eliminação do eletrófilo



No perfil energético desta reação, representado na Figura 25, percebe-se vários picos, todos situados na proximidade dos complexos descritos acima. O ponto mais alto fica logo antes de chegar ao complexo  $\sigma$ . Neste ponto encontra-se o estado de transição, ET 1, que é ligeiramente mais alto do que o estado ET 2. A passagem por este ponto é o momento mais difícil da reação toda. Em outras palavras: a passagem pelo ET 1 determina a velocidade da  $S_E$ . A distância entre os reagentes e o ET 1 é a energia de ativação,  $E_A$  (em alguns textos didáticos anotada como " $\Delta H^\ddagger$ "). O químico precisa de informações sobre a posição e a

estrutura do ET 1. A posição na horizontal diz respeito à formação/afrouxamento, de cada ligação a ser formada/quebrada; a vertical indica a energia de ativação e assim a velocidade com que a  $S_E$  decorre. Através da  $E_a$  é possível determinar a constante de velocidade da reação,  $k$ , usando a equação de *Arrhenius*. Uma vez sabendo de  $k$ , o engenheiro químico pode calcular a velocidade da reação para quaisquer condições externas, que sejam temperatura, pressão e as concentrações, necessárias para projetar o reator.

Como o ET 1 não tem tempo de vida própria, então usa-se o complexo  $\sigma$  por ser o estado existente mais próximo a ele, para estimar sua estrutura molecular e a energia de ativação. A legitimação desta aproximação fornece o postulado de *Hammond-Polanyi* (p. 63) que pode ser formulado na seguinte forma: espécies quando são próximas na coordenada de reação, têm energias internas semelhantes e também têm estruturas parecidas. Uma energia de ativação baixa corresponde, segundo *Arrhenius*, a uma reação rápida. Especialmente ao trabalhar sob condições brandas, onde a velocidade da reação determina a preponderância de um certo produto sobre um produto paralelo, as afirmações sobre o complexo  $\sigma$  são cruciais.

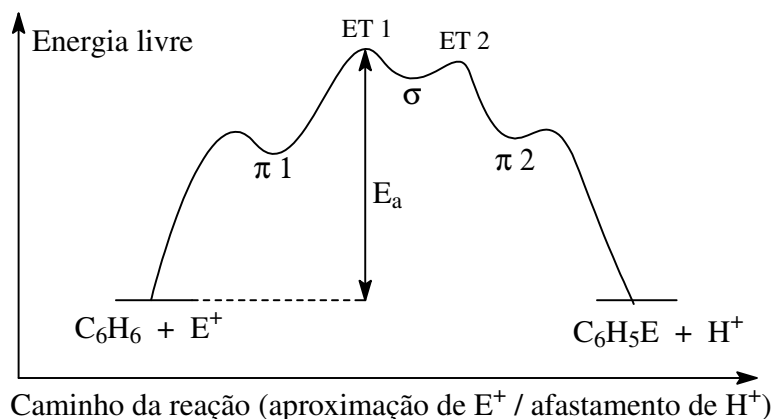


Figura 25. Diagrama reacional da substituição aromática eletrofílica.

## 4.2.1 Reações com Nitrogênio eletrofílico

### 1. Nitração

A nitração é a substituição mais estudada no anel aromático. Por muitos anos se acreditava num eletrófilo catiônico, o nitrônio cátion,  $\text{NO}_2^+$ , que explicava os fenômenos físico-químicos observados na mistura reacional da nitração. Portanto, a nitração está descrita nas obras renomadas da química orgânica por meio de  $\text{NO}_2^+$ . Somente nos últimos anos houve evidências para um desvio desta teoria, dando preferência a um ataque radicalar.

O reagente mais comumente usado é uma mistura de ácido nítrico concentrado com ácido sulfúrico concentrado. É uma mistura muito forte que ganhou o nome “ácido nitrificante”.

Outros reagentes nitrificantes são:

- $\text{HNO}_3$  concentrado ou fumegante
- $\text{HNO}_3$  com ácido acético glacial

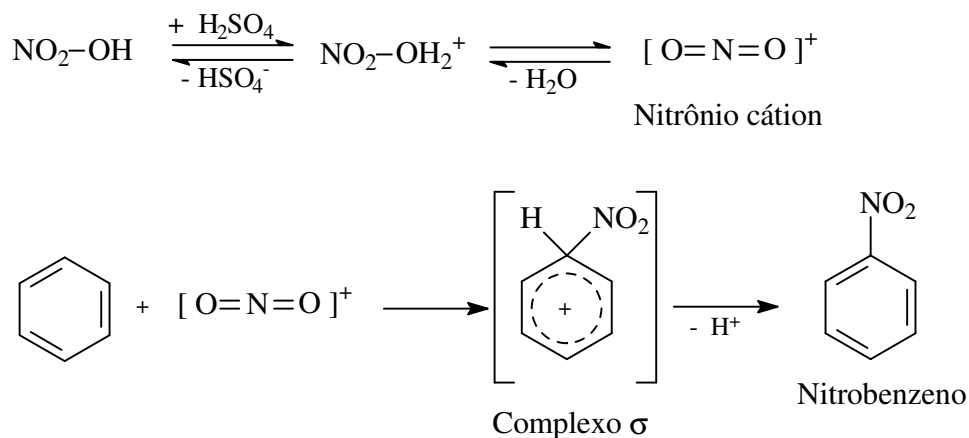
- $\text{HNO}_3$  com anidrido acético
- em fase gasosa com  $\text{N}_2\text{O}_5 \rightleftharpoons \text{NO}_2^+ + \text{NO}_3^-$
- $\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$  dissolvido em ácido acético glacial ou nitrometano.

Atenção: quase todas as nitrações e também nitrosamentos (a serem discutidos a seguir) ocorrem no anel aromático de forma exotérmica, portanto as reações devem ser feitas sob refrigeração (banho de gelo, 0 °C).

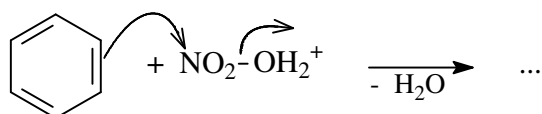
### Formação da espécie eletrofílica

O ponto de congelamento (= propriedade coligativa) do ácido nitrificante é quase quatro vezes mais baixo do que se espera de uma solução molecular de  $\text{HNO}_3$  dentro do solvente  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Isso, junto à condutividade, levou à conclusão que o ácido nítrico é dissociado em íons. Também se constatou um efeito catalítico forte pelo ácido sulfúrico, enquanto o benzeno dificilmente reage com  $\text{H}_2\text{SO}_4$  puro. Significa que o  $\text{H}_2\text{SO}_4$  não ativa o substrato aromático, mas sim, o reagente que fornece o grupo nitro. Mais um argumento para o nitrônio cátion é uma banda no espectro de *Raman*, a  $1400\text{ cm}^{-1}$  que também foi observada no sal  $\text{NO}_2^+\text{ClO}_4^-$  e que se deve a uma molécula triatômica linear. Sob estes aspectos concluiu-se que o eletrófilo da nitração seja o cátion nitrônio que pode estar livremente disponível (caso 1, ver abaixo) ou apenas ser transferido durante a reação (caso 2). No entanto, nenhum dos fatos experimentais exclui a possibilidade de se produzir *in situ* uma espécie radicalar do tipo  $\bullet\text{NO}_2$ , também. Realmente, quase a totalidade do  $\text{HNO}_3$  no ácido nitrificante é transformado em  $\text{NO}_2^+$  (ou  $\bullet\text{NO}_2$ ), portanto podemos considerar essa espécie como eletrófilo.

#### Caso 1: mistura de $\text{HNO}_3$ e $\text{H}_2\text{SO}_4$ concentrado



#### Caso 2: somente $\text{HNO}_3$ concentrado

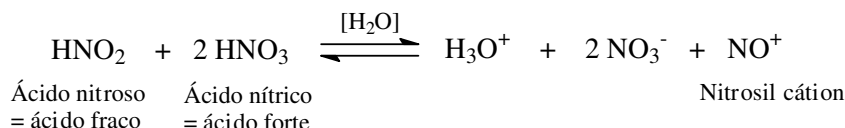


Uma peculiaridade da nitração é que compostos aromáticos ativados (por exemplo, o fenol, ver p. 307), reagem até com ácido nítrico diluído. E isso ocorre em velocidade muito acima da esperada para o nitrônio cátion,  $\text{NO}_2^+$ . O responsável para essa aceleração extra é o surgimento de um outro eletrófilo, o **nitrosil** cátion,  $\text{NO}^+$ . Uma oxidação posterior do composto nitroso fornece finalmente o composto nitro desejado, ao mesmo tempo recupera o ácido nitroso, fonte do nitrosil cátion. Este último fato identifica o ácido nítrico diluído como sistema auto-catalítico.

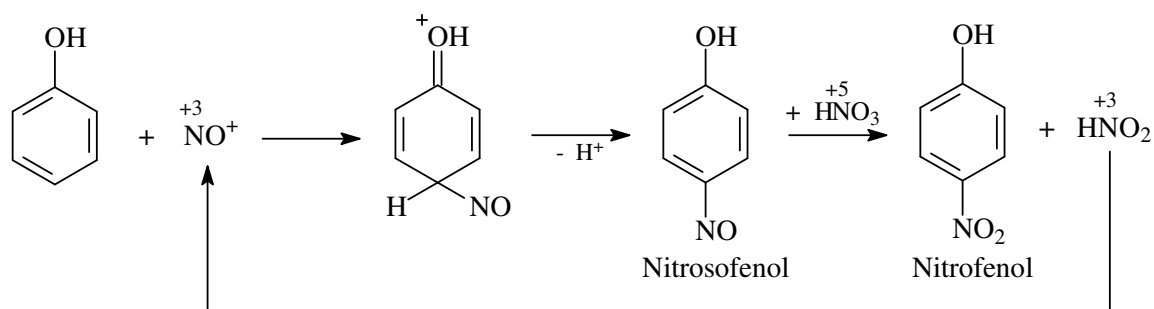
#### Formação do eletrófilo:

O ácido nitroso,  $\text{HNO}_2$ , sempre está presente em traços, já que o ácido nítrico tem um elevado potencial oxidante ( $\epsilon_0 \approx +1,00 \text{ V}$ ) e transforma-se então em  $\text{HNO}_2$ .

O  $\text{HNO}_2$  é um ácido bem menos forte do que o  $\text{HNO}_3$ , portanto pode ser protonado por ele. A saída de água do íon  $[\text{ON-OH}_2]^+$  ocorre rapidamente, fornecendo o nitrosil cátion,  $[\text{N=O}]^+$  cuja tripla-ligação é confirmada pela espectroscopia de infravermelho:

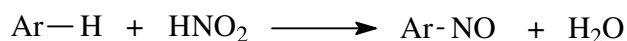


#### Mecanismo da nitração de um substrato aromático ativado, via nitrosil cátion:



## 2. Nitrosamento

O nitrosamento de compostos aromáticos reativos pode ser efetuado também de propósito com  $\text{HNO}_2$ , produzido *in situ* através de nitrito de sódio, dissolvido em  $\text{HCl}$  (aq.) ou  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (aq.). O ataque eletrofílico pelo nitrosil cátion ocorre de maneira análoga à nitração por  $\text{HNO}_3$  diluído. Note que o nitrosil cátion,  $\text{NO}^+$ , responsável pelo nitrosamento, é um eletrófilo menos forte do que o nitrônio cátion,  $\text{NO}_2^+$  / nitrônio radical  $\bullet\text{NO}_2$ . Portanto, esta síntese funciona somente com aromáticos ricos em elétrons.



Já que os compostos nitrosos são altamente susceptíveis à oxidação, esta síntese deve ser feita sob atmosfera inerte (lembre-se que o oxigênio do ar é um oxidante poderoso).

Pode-se pensar em um acesso alternativo aos compostos nitrosos, via redução do composto nitro. Só que essa estratégia não funciona, porque a redução de  $\text{Ar-NO}_2$  nunca pára no estado de  $\text{Ar-NO}$ , mas sempre vai diretamente até a anilina,  $\text{Ar-NH}_2$ . Porém, tem um jeito de se obter o composto nitroso via reação redox: em vez da redução direta, o composto nitro é reduzido até a hidroxilamina ou à amina, que, por sua vez, podem ser oxidadas seletivamente ao composto nitroso. Estes caminhos são descritos na p. 649.

Como já dito acima, o grupo Ar deve ser neste caso um aromático ativado, isto é, com densidade eletrônica elevada. Os aromáticos mais comumente nitrosados são:

- Fenóis
- Aminas aromáticas terciárias,  $\text{Ar-NR}_2$
- Anéis aromáticos condensados
- Certos heteroaromáticos (pirrol, furano)

### 3. Diazotamento e acoplamento azo

Aminas aromáticas primárias e secundárias não servem como substratos do nitrosamento, conforme descrito acima. Mesmo sendo suficiente reativas sob o ponto de vista eletrônico (ambas são riquíssimas em elétrons), observem-se os seguintes desvios:

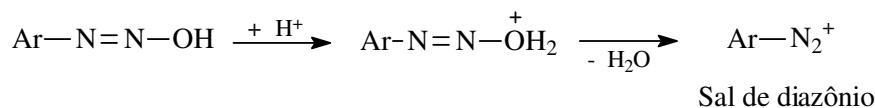
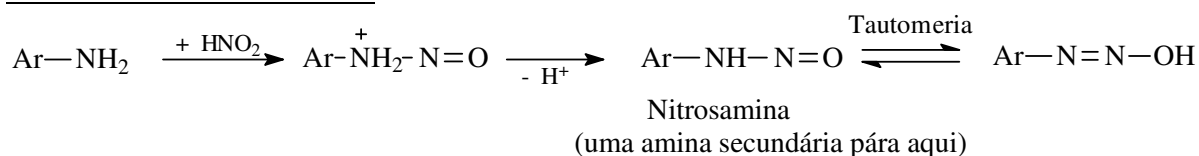
$\text{Ar-NH}_2 \Rightarrow$  formação de sais de diazônio;

$\text{Ar-NHR} \Rightarrow$  formação de nitrosaminas.

Então é o grupo funcional da amina que reagiu com o o nitrosil cátion e não o anel aromático!

Tecnicamente mais importante é a formação do sal de diazônio, largamente conhecida como "diazotamento" (para mais detalhes recorra à p. 759).

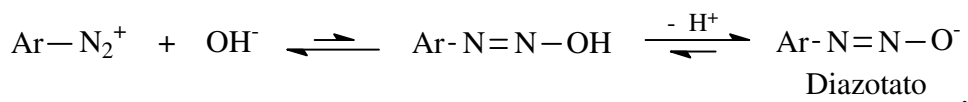
#### Mecanismo do diazotamento:



O sal de diazônio, por sua vez, é um eletrófilo e pode reagir com sistemas aromáticos ativados que pode ser, por exemplo, um fenol ou simplesmente a amina aromática (= anilina) que sobrou, caso o diazotamento foi incompleto. Esta reação é chamada **acoplamento azo**, o produto é um composto azo,  $\text{Ar-N=N-Ar}'$ , que representa uma importante classe de corantes (ver também p. 759).



A densidade eletrônica do fenol, quando usado como componente de acoplamento azo, aumenta mais uma vez ao tratá-lo com NaOH. Devido à alta acidez do composto Ar-OH forma-se o ânion fenóxido em alta porcentagem (verifique os valores de  $pK_a$ , no anexo 2 deste livro). Porém, existe um valor ótimo de pH que deve ser mantido durante o acoplamento azo. Os melhores rendimentos e velocidades se obtêm por volta de pH 11. Ao operar em ambiente fortemente alcalino uma parte do reagente eletrofílico,  $Ar-N_2^+$ , se perde devido à formação de diazotatos (p. 763):

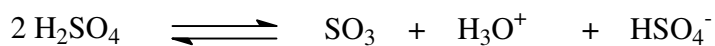


que evidentemente não tem mais qualidades como eletrófilo.

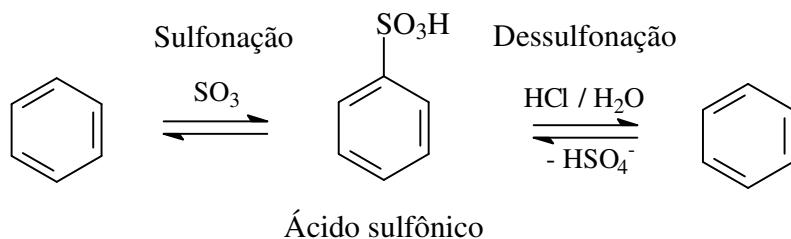
## 4.2.2 Reações com enxofre eletrofílico

### 1. Sulfonação e clorossulfonação

Não se sabe se o eletrófilo da sulfonação é o  $SO_3$  ou o  $HSO_3^+$ , no entanto a formulação mais comum é com  $SO_3$ :



A sulfonação ocorre em tempos razoáveis ao usar “óleo”, que é uma solução saturada de  $SO_3$  (um gás) em  $H_2SO_4$  concentrado. Como  $SO_3$  é o anidrido do ácido sulfúrico, então podemos identificar o óleo sendo ácido sulfúrico “mais que concentrado”. A sulfonação, ao contrário da nitração, é uma reação **reversível**. Além disso, requer quase sempre temperaturas elevadas (100 °C ou mais). A reversibilidade se exprime, por exemplo, na perda do grupo sulfônico, ao tratar o ácido sulfônico aromático com ácidos minerais concentrados; as condições a serem aplicadas, porém, são drásticas: a dessulfonação requer o aquecimento sob refluxo por um longo tempo. Portanto, este sentido da síntese é pouco percorrido.



A partir do ácido sulfônico pode ser produzido em uma etapa subsequente o cloreto de sulfonila, tratando o ácido sulfônico livre ou seu sal, com  $PCl_5$  (pentacloreto de fósforo) ou  $POCl_3$  (cloreto de fosforila).

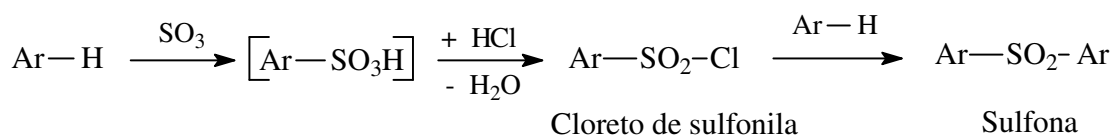
De forma análoga à sulfonação, também é possível introduzir o grupo  $-\text{SO}_2\text{-Cl}$  em somente uma única etapa. O reagente neste caso é ácido clorossulfônico,  $\text{ClSO}_2\text{OH}$ , o eletrófilo é  $^+\text{SO}_2\text{Cl}$  e a reação é conhecida como clorossulfonação (não confundir com a sulfocloração radicalar, p. 71).

Aplicação/utilidade dos clorossulfonatos:

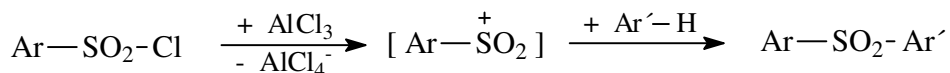
Um reagente muito versátil no laboratório orgânico é o **cloreto de tosila** (TsCl = cloreto do ácido *p*-toluenossulfônico). É sempre usado quando um grupo hidroxila de um álcool deve ser substituído por um nucleófilo fraco – na maioria das vezes pelo mecanismo S<sub>N</sub>1 (ver item 1.3.6).

## 2. Sulfonilação

A sulfonilação é uma reação paralela e quase sempre indesejada, da sulfonação com ácido sulfúrico fumegante (= óleum). Logo após a formação das primeiras moléculas do ácido benzossulfônico pode ocorrer a reação do mesmo com o substrato virgem. Isto é a condensação das duas moléculas. O “reagente” intermediário é o ácido sulfônico ativado – em casos de presença de cloretos então o cloreto de sulfonila.

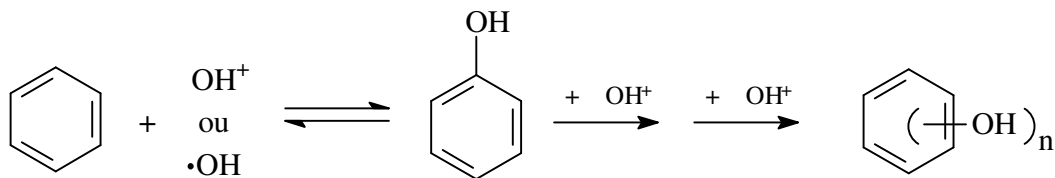


A sulfona de diarila pode ser produzida com rendimentos melhores, na presença de um ácido de *Lewis*, tipicamente  $\text{AlCl}_3$ . Isso requer um isolamento prévio do cloreto de sulfonila: sua destilação é fácil, seguida pela secagem rigorosa sobre  $\text{P}_2\text{O}_5$ .



### 4.2.3 Reação com oxigênio eletrofílico - hidroxilação

Essa reação tem pouco valor preparativo, já que os fenóis produzidos nesta reação são mais reativos que o próprio substrato. A consequência é uma mistura de produtos que não pode ser separada de modo satisfatório.



A fonte do eletrófilo ( $\text{OH}^+$  ou  $\cdot\text{OH}$ ) é uma mistura de  $\text{H}_2\text{O}_2$  com  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ou  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{OH}$  (perácido trifluoro acético).

Caso for desejado introduzir exatamente um grupo  $-OH$  (ou  $-OR$ ) a estratégia mais adequada é uma substituição nucleofílica no anel usando  $H_2O/OH^-$  (ou  $R-OH/R-O^-$ ). Neste caso o aromático deve estar de caráter eletrônico invertido, ou seja, eletrofílico. Isto pode ser estabelecido por reação com o cloreto,  $^{\delta+}Ar-Cl^{\delta-}$ . Além desta, a entrada do grupo hidroxila pode ser forçada via  $S_N$ , num ácido sulfônico aromático (ver p. 315).

Melhor ainda funciona a síntese dos fenóis via sal de diazônio (ver cozimento de fenol, p. 766 e reação de *Sandmeyer*, p. 769).

Um método mais recente é via compostos  $Ar-I$  e  $Ar-Hg$  (ver p. 300).

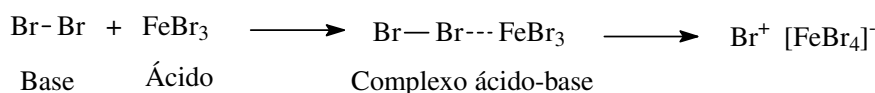
#### 4.2.4 Halogenações

A ordem das substituições pelo halogênios a seguir parece fora de ordem, porque começa com o bromo, depois o cloro, o iodo e no final o fluor. Esta sequência foi escolhida, de acordo com a viabilidade e limpeza da reação de substituição eletrofílica: desde a bromação, uma reação tranquila e controlável, até a fluoração que é completamente inviável.

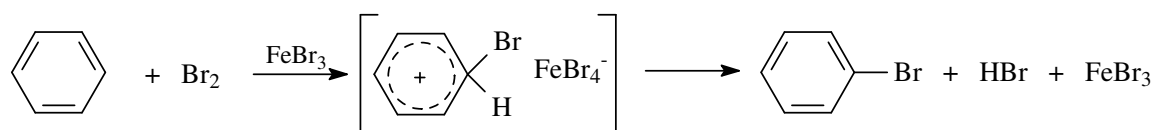
##### Bromação

Como já mencionado a reatividade dos aromáticos fica abaixo dos alquenos. Uma simples água de bromo, à temperatura ambiente, não reage. Precisa-se de condições diferentes e um catalisador ácido.

O catalisador desta reação é um ácido de *Lewis*, por exemplo,  $FeBr_3$  cuja função é polarizar a molécula de bromo e assim, fornecer o bromo positivado.

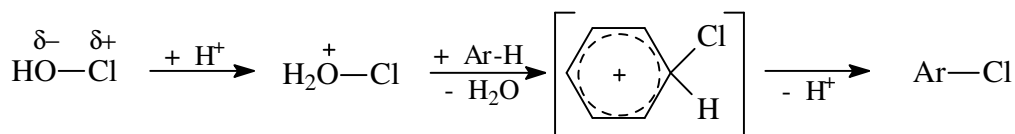


O uso de um ácido de *Lewis* já implica que a reação não funciona na presença de água (onde o catalisador perderá sua atividade imediatamente por ser hidrolisado para  $Fe(OH)_3$  e 3  $HBr$ ).



##### Cloração

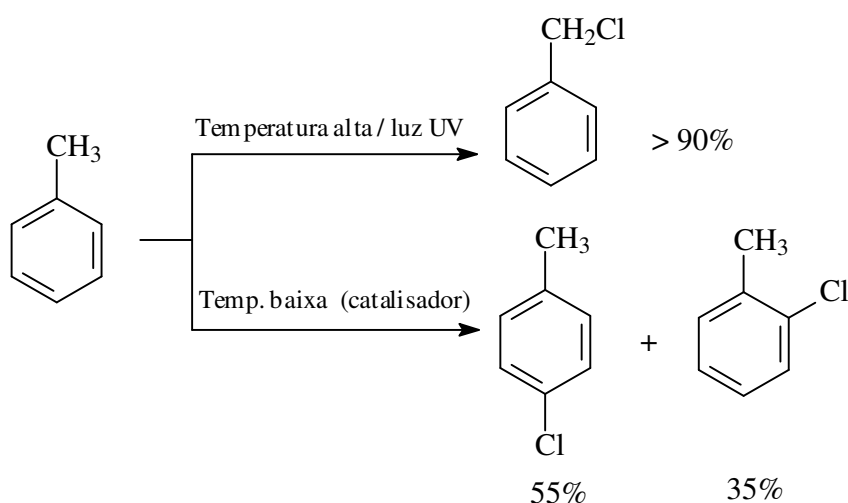
Um caminho comum para a cloração é análogo ao da bromação descrito acima. Porém, o cloro já é mais reativo que o bromo. Assim é possível trabalhar sem catalisador ácido de *Lewis* e até em ambiente aquoso. Um reagente alternativo e de manuseio mais conveniente do que o cloro gás é então a “água de cloro”, produzido a partir de hipoclorito de sódio (= “água sanitária”) na presença de um ácido mineral forte. A espécie eletrofílica neste caso provém do ácido hipocloroso,  $HO-Cl$ , no qual o cloro está positivado. Este reagente de cloração se provou mais forte do que a combinação  $Cl_2/AlCl_3$  em ambiente anidro.



Atenção: a halogenação pode também ocorrer na cadeia lateral do composto aromático!

Isto pode ser mostrado no exemplo do tolueno, indicando as condições típicas que aumentam a regiosseletividade. No primeiro caso trata-se de um mecanismo radicalar onde o radical benzílico,  $\text{Ph}-\text{CH}_2\bullet$ , estabilizado por ressonância, é percorrido. Como se trata de um mecanismo em cadeia, essa reação é geralmente bastante rápida. Ao aplicar um excesso de cloro, a  $\text{S}_\text{R}$  não pára no produto mono-clorado, mas pode continuar e até chegar no benzotricloreto (= triclorometilbenzeno). Isto se deve, afinal, à reatividade dos hidrogênios: ao compararmos com os hidrogênios em hidrocarbonetos saturados que já foram discutidos no cap. 1.4.5, percebemos que H fixado no anel aromático ("fenílicos") tem reatividade mais baixa e os na cadeia lateral ("benzílicos") uma reatividade mais alta frente radicais (compare também as energias de dissociação, Tabela 6, p. 60). As condições favoráveis que sustentam a cadeia da  $\text{S}_\text{R}$  são: calor, luz UV e ambiente apolar.

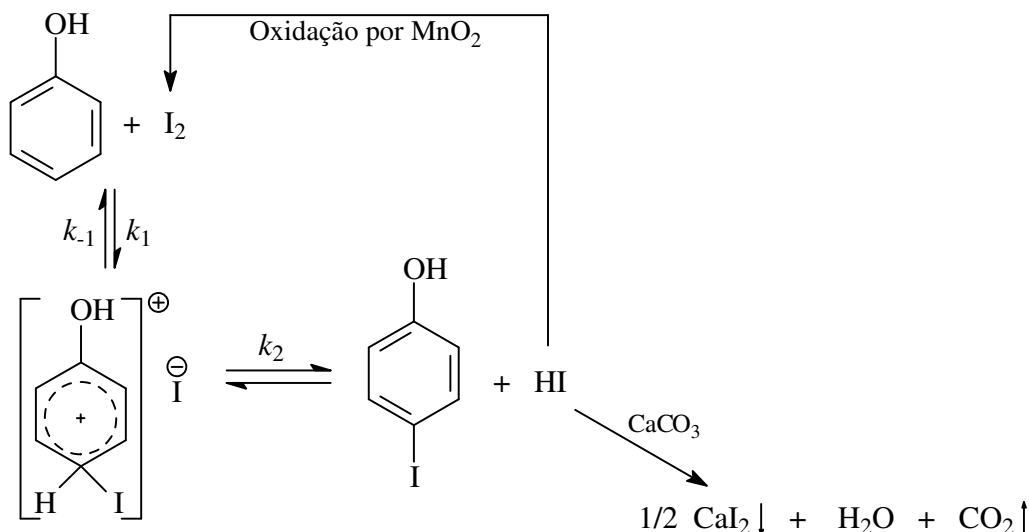
No segundo caso o mecanismo é iônico, conforme descrito acima (a explicação da distribuição dos produtos segue abaixo, p. 305). Daí a temperatura deve ser mantida baixa, catalisador presente e o solvente polar prótico que sustenta a formação de íons.



### Iodação

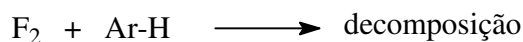
A iodação de aromáticos também não é fácil – isto porque a reatividade do iodo é muito baixa. Além de ter rendimentos baixos a reação é reversível (isto é,  $k_{-1} > k_1$ ) e só funciona com aromáticos ativados, por exemplo, com fenóis. O rendimento pode ser aumentado, como em qualquer reação reversível, ao retirar um dos produtos do sistema. Dois métodos

sejam apresentados: a neutralização do HI produzido e a oxidação do mesmo por  $\text{MnO}_2$  ou  $\text{PbO}_2$ <sup>185</sup>.



### Fluoração

O flúor elementar  $\text{F}_2$  é reativo demais. Portanto os aromáticos fluorados não são acessíveis por este caminho, por que o sistema aromático é destruído e o esqueleto carbônico fragmentado irregularmente. No capítulo 11 são descritos dois métodos viáveis: a reação radicalar de *Sandmeyer* (p. 769) e especialmente a decomposição térmica do fluoreto ou tetrafluoroborato de diazônio (reação de *Schiemann*, p. 767).



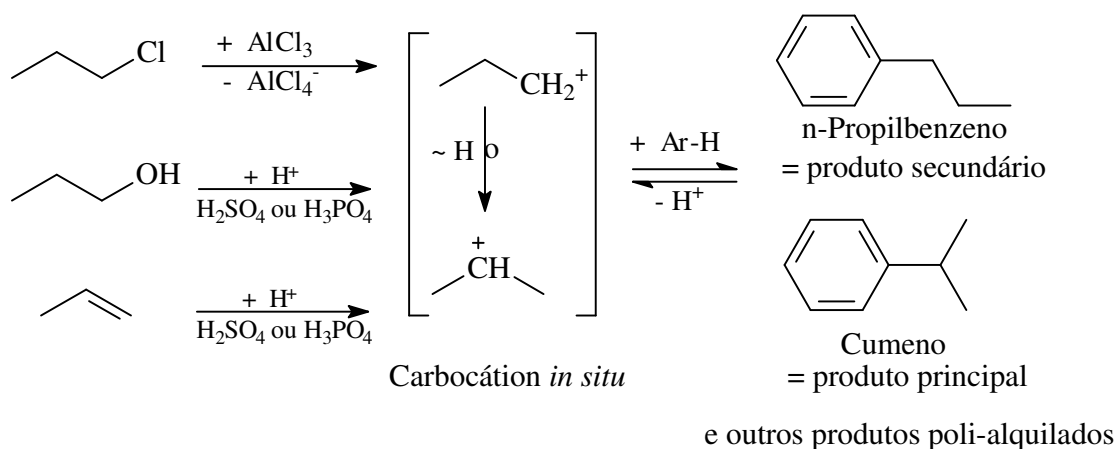
## 4.3 Reações com carbono eletrofílico

### 4.3.1 Alquilação de *Friedel-Crafts*

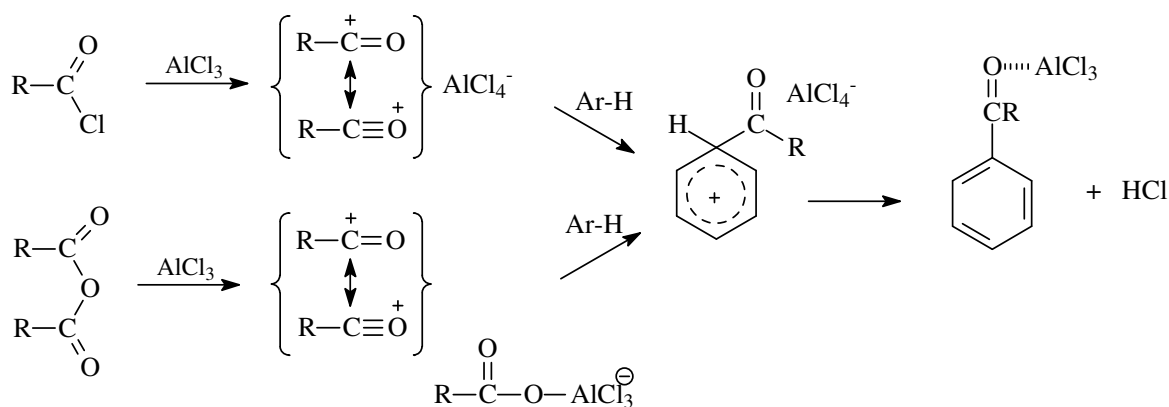
O reagente que providencia o grupo alquila com carbono eletrofílico, não precisa ter necessariamente um carbono fortemente positivado. É o papel do catalisador de produzir o carbono eletrofílico *in situ*, conforme descrito na primeira etapa, no esquema a seguir. Assim, o reagente da alquilação de *Friedel-Crafts* pode ser:

- um haleto de alquila mais o catalisador ácido de *Lewis*,
- um alqueno mais um catalisador ácido de *Brønsted*, ou
- um álcool mais um catalisador ácido de *Brønsted*.

<sup>185</sup> O uso do oxidante suave e específico para o iodeto,  $\text{KNO}_2$ , não é recomendado, por fazer nitrosamento; igualmente desvantajoso devido à reação própria com o anel aromático, é a oxidação com  $\text{HNO}_3$ , ver cap. 4.2.1.

Exemplos:**4.3.2 Acilação de Friedel-Crafts**

As acilações de *Friedel-Crafts* são provavelmente as sínteses mais aplicadas em aromáticos no laboratório. Como reagente pode ser usado o cloreto de acila ou o anidrido do ácido carboxílico. O “catalisador” é geralmente o ácido de *Lewis*  $\text{AlCl}_3$ . A desvantagem energética de criar íons, a partir de moléculas eletricamente neutras, é completamente compensada pela vantagem de completar a esfera eletrônica deficitária do Al. Embora não parece, o complexo Al-acetato, intermediário no esquema abaixo, é mais estável do que o  $\text{AlCl}_4^-$ . Isso se explica com a afinidade acentuada, do alumínio para o oxigênio. Por isso o  $\text{AlCl}_3$  tem que ser adicionado em quantidade até acima da estequiometria – o que discorda com a definição rigorosa de “catalisador”.



Segue a lista dos possíveis “catalisadores” para as reações de *Friedel-Crafts*, em ordem descendente de reatividade:

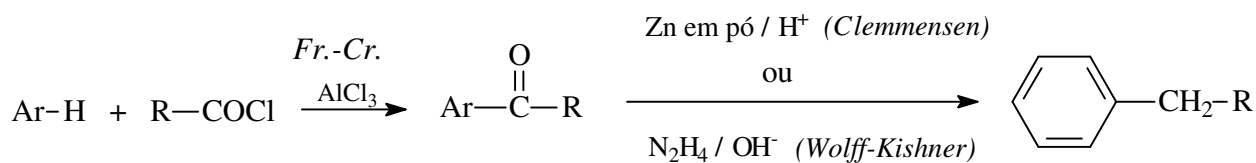


A efetividade catalítica está diretamente relacionada à acidez de *Lewis* destes sais. Maior a falta de elétrons, melhor o seu funcionamento. Igualmente importante é a qualidade do sal

(sua cristalinidade, idade e pureza) já que não é dissolvido molecularmente, mas apenas dispersado no solvente orgânico / substrato apolar, utilizados nas reações de *Friedel-Crafts*. Um sal novo, grão fino de alta superfície, com grande parte amorfa, mostra a maior atividade catalítica.

Lembre-se de que nenhum destes cloretos pode ser obtido por secagem ou calcinação a partir do seu hidrato, por exemplo, do  $\text{ZnCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ . Na tentativa de desidratar se obtém exclusivamente o inativo óxido do metal, enquanto todo o cloro se perde em forma de gás de HCl. Uma consequência desta reação inorgânica irreversível é que cada traço de umidade, no solvente ou em um dos reagentes, reduz bastante o rendimento da acilação de *Friedel-Crafts*.

Uma vez obtidos os produtos acilados, consegue-se com certa facilidade o produto aromático alquilado, sem o perigo de sofrer rearranjos no grupo acila. Então é possível produzir aromáticos *n*-alquilados, isto é, com carbono não-ramificado em posição benzílica. As reduções com quais se elimina o oxigênio podem ser efetuadas com zinco em ambiente ácido (*Clemmensen*) ou com hidrazina em ambiente alcalino (*Wolff-Kishner*), ver p. 588. Por esta rota obtém-se somente o produto alquilado desejado, sem os seus isômeros constitucionais que foram observados na alquilação de *Friedel-Crafts*.



As reações de *Friedel-Crafts*, tanto a alquilação quanto a acilação, são conhecidas desde o século 19. Porém, apenas a acilação tem hoje importância preparativa, pelas seguintes razões <sup>186</sup>:

<sup>186</sup> A alquilação de *Friedel-Crafts*, por outro lado, tem certa importância em processos industriais que funcionam em fluxo contínuo ou onde uma mistura de produtos isoméricos é tolerável ou até desejada. Observe a semelhança do sistema catalítico, com o da oligomerização olefínica ("Aufbaureaktion", p. 162) e com a polimerização coordenativa com catalisadores de *Ziegler* (p. 166).

Tabela 16. Um olhar ao valor preparativo da Alquilação vs. Acilação de *Friedel-Crafts*

Alquilação	Acilação
reversível	irreversível
A segunda substituição é mais fácil (Efeito +I do primeiro grupo alquila).	A segunda substituição é dificultada (Efeito -I do grupo acila)
Rearranjos no carbocátion intermediário.	Não há isomerizações no esqueleto carbônico do composto acila
Substituição principalmente em <i>orto</i> e <i>para</i> .	Substituição sempre em posição <i>para</i> ao primeiro grupo funcional.
⇒ Mistura de muitos produtos (inclusive oligômeros e resinas).	
⇒ Reação limpa e controlada.	

A acilação de *Friedel-Crafts* e também a síntese de fluoretos segundo *Schiemann* são representativas para sínteses indiretas, quer dizer, onde o grupo funcional é introduzido ao anel aromático de maneira indireta. O tempo adicional que se gasta com a segunda etapa reacional é menor que o tempo e as despesas que se tem ao isolar um produto a partir de uma mistura de isômeros, produzido com baixo rendimento.

Um caso especial representa a acilação de fenóis<sup>187</sup>. Ao aplicar o cloreto de acila sem a presença do catalisador ácido se obtém com bom rendimento o produto O-acilado, quer dizer, um éster. Na presença do ácido de *Lewis*, chamadas de condições "*Friedel-Crafts*", o produto é o C-acilado, então a 4-hidroxifenilcetona - enquanto o rendimento é moderado. Neste último caso se tem a concorrência de produto cinético versus produto termodinâmico (ver também p. 125 e p. 441): o éster (O-acilação) se forma mais rapidamente, mas a cetona (C-acilação) é mais estável. A escolha da temperatura então é decisiva na questão de qual destes produtos será formado.

### 4.3.3 Estratégias padrões para funcionalizar o anel aromático

São consideradas especialmente seguras e confiáveis as seguintes substituições eletrofílicas no anel aromático:

- acilação (sob restrições, também a alquilação) de *Friedel-Crafts*,
- nitração,
- cloração e bromação,
- sulfonação e clorossulfonação,
- acoplamento azo.

<sup>187</sup> Uma ótima apresentação sobre a química dos fenóis se encontra em:  
<http://personal.jccmi.edu/SingerJohnW/CEM242Files/Chapter%2024.ppt>



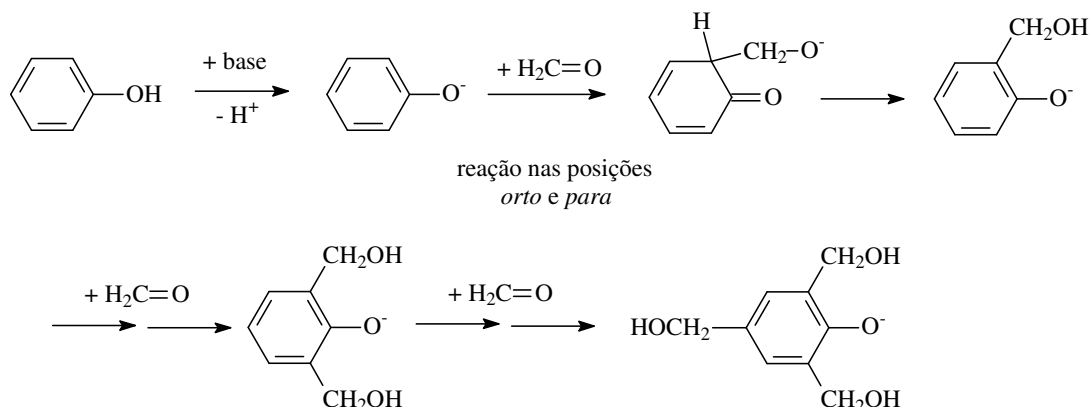
Por outro lado, podemos identificar uma série de grupos (Y) que são preferencialmente introduzidos de maneira indireta, através da funcionalização por um terceiro grupo (X), seguida pela derivatização  $\text{Ar-X} \rightarrow \text{Ar-Y}$ . Na terminologia da retrossíntese esta estratégia se chama "*FGI*" (Functional Group Interconversion; ver Tabela 31, na p. 544).

*Tabela 17. Introdução de funções no anel aromático via  $S_E$  e transformação das mesmas em novos grupos funcionais.*

Classe reacional	Grupo original, X	Grupo final, Y	Reagente
Redução	$-\text{NO}_2$	$-\text{NH}_2$	$\text{H}_2$ , Pd/C Sn, HCl conc.
	$-\text{C(O)R}$	$-\text{CH(OH)R}$	$\text{NaBH}_4$
	$-\text{C(O)R}$	$-\text{CH}_2\text{R}$	Zn (Hg), HCl conc.
	$-\text{N}_2^+$	$-\text{NH-NH}_2$	$\text{Na}_2\text{SO}_3$ , HCl
	$-\text{N}_2^+$	$-\text{Ar}'$	$\text{Ar}'\text{-H}$ , NaOH ( <i>Gomberg</i> , p. 828)
Oxidação	$-\text{CH}_2\text{Cl}$	$-\text{CHO}$	Hexamina
	$-\text{CH}_2\text{R}$ ou $-\text{CH}_3$	$-\text{COOH}$	$\text{KMnO}_4$
	$-\text{C(O)R}$	$-\text{OC(O)R}$	$\text{R}'\text{C(O)OOH}$ ( <i>Baeyer-Villiger</i> )
$S_R$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CCl}_3$	$\text{Cl}_2$ , $\text{PCl}_5$
$S_N$	$-\text{CCl}_3$	$-\text{CF}_3$	$\text{SbF}_5$
	$-\text{CN}$	$-\text{COOH}$	$\text{OH}^-/\text{H}_2\text{O}$
	$-\text{N}_2^+$	$-\text{F}$	$\text{Ar-N}_2^+\text{BF}_4^-$ ( <i>Schiemann</i> , p. 824)

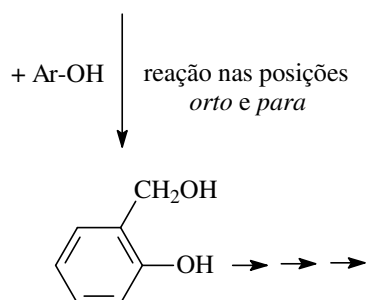
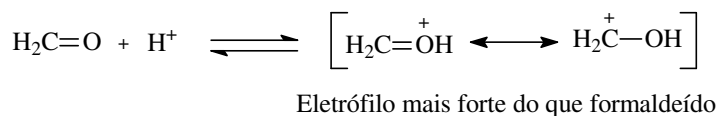
#### 4.3.4 Hidroximetilação

Fenóis e fenóxidos (também chamados de fenolatos) são muito ricos em elétrons, portanto de fácil acesso para eletrófilos. Até o formaldeído cuja eletrofilia é relativamente baixa consegue entrar no anel aromático:



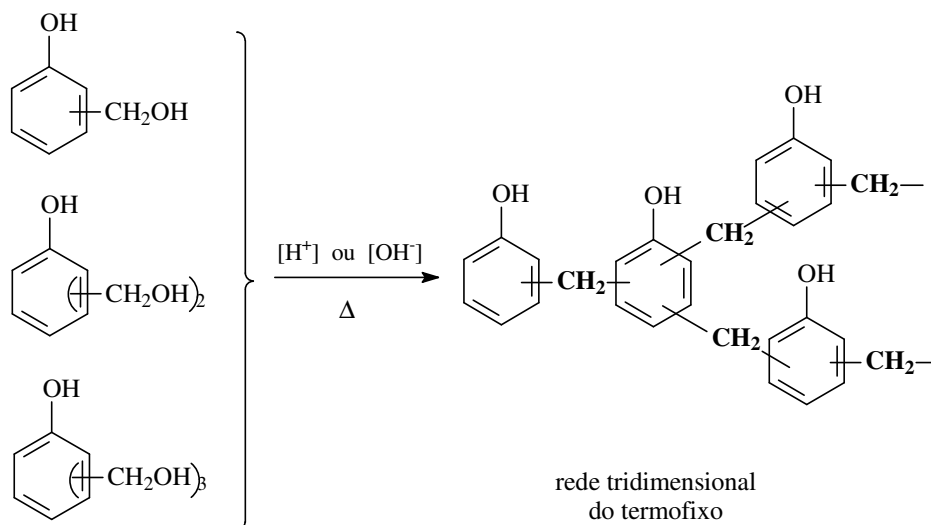
O novo grupo,  $-\text{CH}_2\text{-OH}$ , é o **metilol**. O grau da substituição no anel depende principalmente da razão formaldeído/fenol, porém a heterogeneidade dos produtos é um problema inerente e inevitável, porque o grupo metilol é levemente ativador no sentido da  $\text{S}_{\text{E}}$  (problema análogo à alquilação de *Friedel-Crafts*, mas também aparente numa  $\text{S}_{\text{N}}$  conforme descrita na p. 42). Podemos afirmar que o grupo metilol é fornecedor de elétrons (efeito **+M** e nenhum efeito **-I**; refere-se à discussão na p. 307).

A reação é catalisada principalmente por bases, mas também os ácidos de *Brønsted* aceleram a reação! Enquanto uma base é ativadora do substrato fenólico ( $\rightarrow$  fenóxido), um ácido ativa o formaldeído como eletrófilo:



A reação não tem significado para a química fina porque não pára no produto mono-metilol. A entrada do segundo e terceiro grupo metilol no anel aromático fica até mais fácil. Portanto, o produto é de estrutura irregular e heterogênea.

Mas a hidroximetilação é extremamente importante na técnica porque fornece um dos componentes principais em colas de madeira e tintas. Dois grupos metilóis condensam sob temperatura elevada (cerca de 130 a 150 °C), formando irreversivelmente **pontes de metileno** (negrito). No esquema a seguir é usada uma notação somativa para todos os metilóis possíveis que podem encontrar-se a princípio em todas as posições *orto* e *para*, em relação ao grupo hidroxila.



O produto é um polímero termofixo, quer dizer, não amolece em temperaturas altas. O material é marrom escuro, duro e insolúvel em qualquer solvente. É conhecido como “Bakelite”, mais especificamente como “Resol” (curamento sob catálise básica) ou “Novolaque” (curamento sob catálise ácida). As peças de madeira, compensado e aglomerado, coladas com estes materiais são mais resistentes à umidade do que as coladas com aminoresinas, a base de formaldeído e uréia (mais baratos; ver também p. 317).

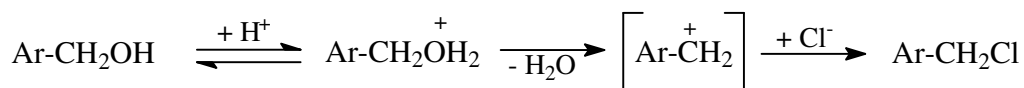
### Reação de *Blanc*

Ao conduzir a hidroximetilação na presença de alta concentração de HCl, os alcoóis de benzila intermediários reagem imediatamente formando cloretos de benzila - uma substituição nucleofílica comum. Este caminho é conhecido como clorometilação ou reação de *Blanc*.

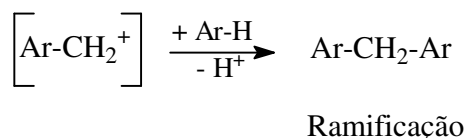
#### Aplicação industrial:

A clorometilação de poliestireno ("PS"), seguida pela substituição do cloro por  $\text{NH}_3$  (outra reação de  $\text{S}_\text{N}$ ). O produto é uma importante resina polar, utilizada como trocadora de ânions.

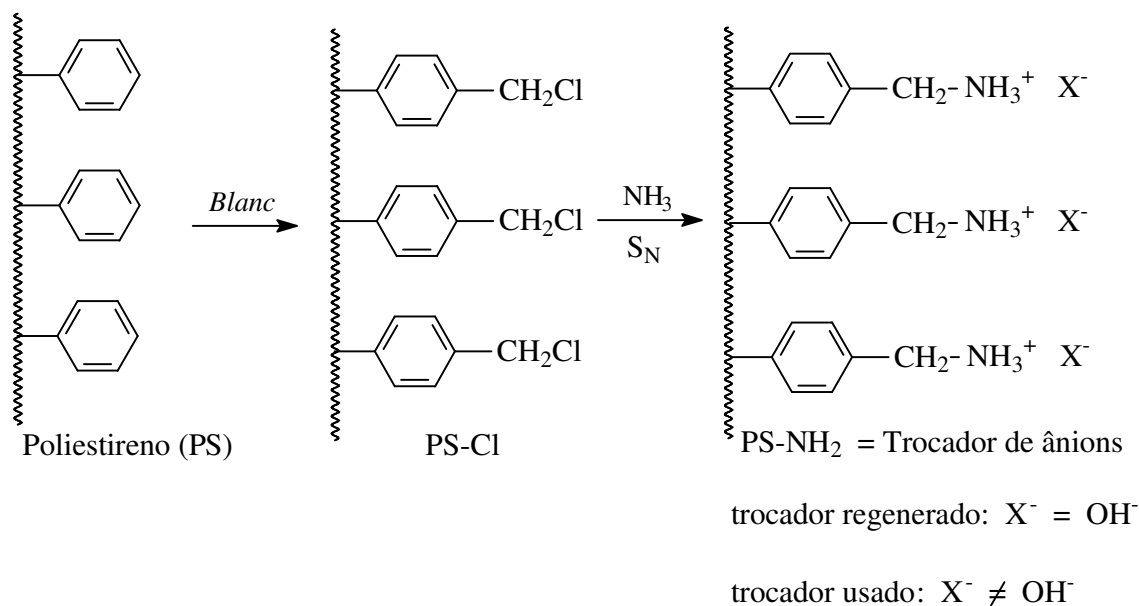
Reação de *Blanc*:



Reação paralela:

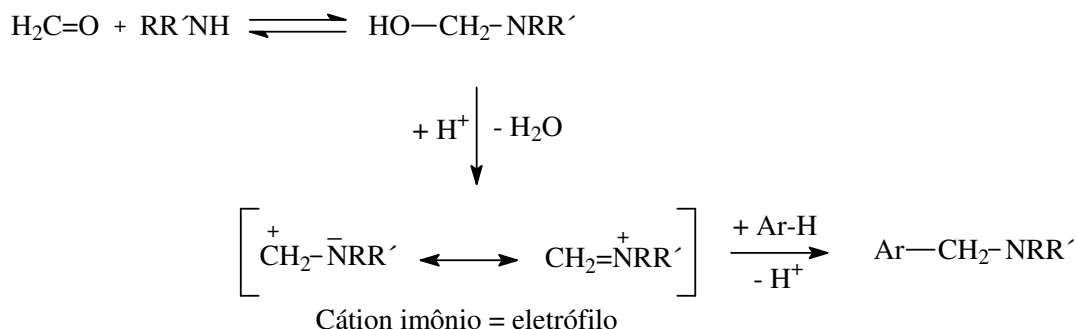


O produto, a partir do PS, tem a seguinte estrutura:



#### 4.3.5 Reação de Mannich

Além da hidroximetilação e da clorometilação discutidas acima, existe também a aminometilação de compostos aromáticos. Essa rota é conhecida como reação de *Mannich*. Igual à condensação de *Mannich* (discutida na p. 475, onde o substrato a ser atacado pelo eletrófilo é um enol) e na síntese de *Strecker* (p. 397), a espécie eletrofílica é o **cátion imônio** que se forma a partir do formaldeído e da amina secundária:



A espécie reativa, representada neste esquema em colchetes, se destaca por ser pobre em elétrons. A carga positiva pode ser localizada, tanto no carbono quanto no nitrogênio. Mas isso não implica que ambos os átomos podem reagir com o substrato aromático, porque somente o carbono tem capacidade de receber elétrons, para estabelecer uma nova ligação. Especialmente evidente é a situação na primeira estrutura desta mesomeria, onde o carbono tem apenas um sexteto de elétrons. A segunda fórmula, por outro lado, tem um nitrogênio já completo com um octeto de elétrons que, portanto, não pode receber um novo vizinho com elétrons. Portanto, o carbono é o único centro reativo neste eletrófilo.

Mais um olhar ao carbono proveniente do formaldeído. O tratamento com a amina secundária que levou ao cátion imônio alterou sua reatividade. Realmente pode-se afirmar que o carbono do aldeído foi ligeiramente desativado como eletrófilo, pela reação prévia com a amina secundária (compare também p. 398). Isso dificulta a entrada no anel aromático, mas tem a vantagem de reprimir reações indesejadas do formaldeído consigo mesmo (que iria levar ao produto paralelo polimérico, polioximetileno). Aliás, por este motivo aminas secundárias também são usadas com êxito como moderadores (= "anti-catalisador") da policondensação, na preparação de resinas fenólicas e aminoresinas (ver p. 291). Uma outra consequência tem a moderação via amina secundária: a aminometilação de *Mannich* somente funciona com substratos aromáticos, ativados no sentido substituição eletrofílica.

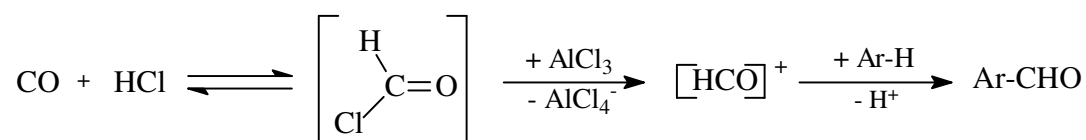
(Um produto aminometilado alifático é acessível via rota de *Eschweiler-Clarke*, ver p. 637).

#### 4.3.6 Acesso a cetonas e aldeídos aromáticos

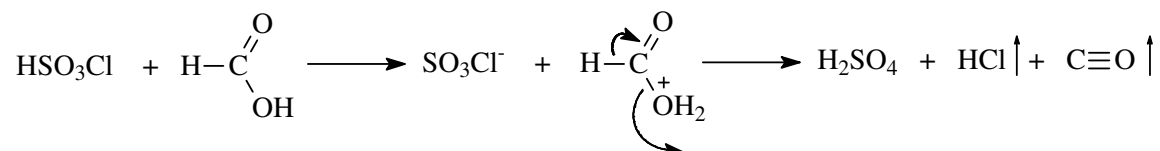
Somente três de uma variedade considerável de diferentes sínteses de aldeídos são apresentadas aqui, a partir de aromáticos não-funcionalizados. Duas estratégias de acesso a cetonas aromáticas já foram apresentadas, com a acilação de *Friedel-Crafts* (p. 288) e a síntese especial baseada no rearranjo de *Fries* (p. 254); mais uma será apresentada neste contexto, como reação de *Hoesch*.

##### Reação de Gattermann-Koch<sup>188</sup>

É utilizada para a obtenção de aldeídos aromáticos, a partir de (alquil)-benzeno. O eletrófilo é produzido *in situ*<sup>189</sup>, a partir dos gases CO e HCl, mais um catalisador ácido de *Lewis*:



O monóxido de carbono pode ser visto como "anidrido" do ácido fórmico. Este fato nós ajuda entender a reação prévia que serve para preparar o CO e o HCl *in situ*. A mistura de CO/HCl se obtém, já em proporções certas, ao gotejar ácido clorossulfônico (= anidrido do ácido sulfúrico e ácido clorídrico) sobre ácido fórmico. Podemos afirmar que um anidrido desloca outro ácido em forma do seu anidrido:

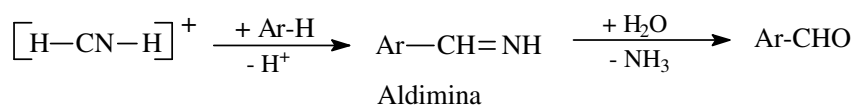
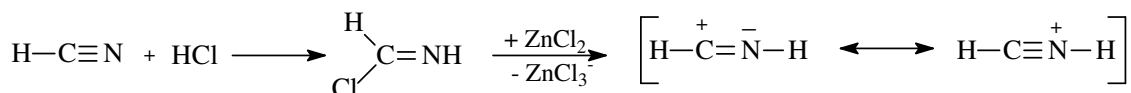
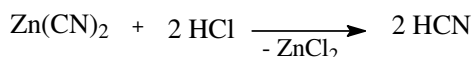


<sup>188</sup> N.N.Crounse, The Gattermann-Koch Reaction, Org. Reactions, **5** (1949) 290.

<sup>189</sup> Nota-se que o cloreto do ácido fórmico é colocado em colchetes porque não é estável. Ao invés deste, os haletos dos ácidos homólogos maiores são estáveis e usados como bons reagentes de acilação (ver cap. **Erro!** Fonte de referência não encontrada.).

Reação de Gattermann<sup>190</sup>

Aldeídos aromáticos que não podem ser feitos pela reação de *Gattermann-Koch* (fenóis, fenoléteres, entre outros) podem ser sintetizados pela reação de *Gattermann*. Porém, é necessário usar aromáticos reativos.



Como se vê na primeira linha, é uma vantagem usar o cianeto de zinco, porque já na segunda linha o liberado  $\text{ZnCl}_2$  entra em ação, como catalisador ácido de *Lewis*. Mas a princípio a síntese funciona também com qualquer outro catalisador ácido, listado no item 4.3.2.

Como solventes podem ser usados clorobenzeno, *o*-diclorobenzeno ou tetracloreto. Somente a partir da aldimina usa-se água, executando a hidrólise que leva ao grupo alvo, o aldeído.

Reação de Hoesch

É uma variação da reação de *Gattermann*: em vez de ácido cianídrico ( $\text{H}-\text{C}\equiv\text{N}$ ) usam-se nitrilas ( $\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$ ); os catalisadores possíveis continuam sendo  $\text{ZnCl}_2$  ou  $\text{AlCl}_3$ , enquanto os solventes mais convenientes aqui são éter ou clorobenzeno. O resultado é uma cetimina que pode ser facilmente hidrolisada, formando a fenilcetona. A reação de *Hoesch* (ou *Houben-Hoesch*) pode ser então uma rota alternativa à acilação de *Friedel-Crafts*, mas só funciona de maneira satisfatória com aromáticos ricos em elétrons (fenóis, anilinas, pirrol, furano, etc).

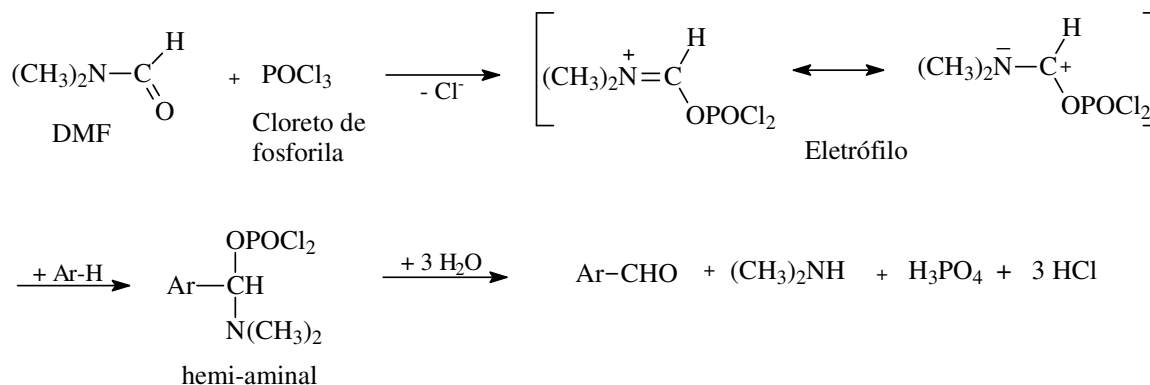
O mecanismo é idêntico ao da reação de *Gattermann*.

Formilação de Vilsmeier-Haack

É utilizada para obter aldeídos a partir de reagentes aromáticos ativados, tais como fenóis, fenoléteres, anilinas, pirróis, etc.

A dimetilformamida (= DMF), geralmente conhecida e valorizada como solvente polar não-prótico, aqui serve como reagente. Outro reagente é o cloreto de fosforila (que é formalmente o anidrido misto entre ácido fosfórico e ácido clorídrico, conforme a reação hipotética  $\text{H}_3\text{PO}_4 + 3 \text{HCl} \rightarrow \text{POCl}_3 + 3 \text{H}_2\text{O}$ , que na verdade funciona só como reversa, a hidrólise).

<sup>190</sup> W.E. Truce, The Gattermann Synthesis of Aldehydes, Org. Reactions **9** (1957) 37.



A reação de *Vilsmeier-Haack* também funciona com N-metil formanilida como reagente. O mecanismo desta reação é apresentado (do ponto de vista do reagente fosforilado) na p. 706.

#### 4.3.7 As reações do tipo Heck

A criação de ligações carbono-carbono pode ser considerada como etapa-chave na síntese orgânica, tanto na síntese total de compostos naturais quanto na produção industrial da química fina. De interesse particular são processos sob catálise organometálica homogênea, já que essas sínteses geralmente são mais limpas, ou seja, produzem menos produtos de acoplamento indesejados, do que as reações clássicas que funcionam com quantidades estequiométricas de organometálicos (reações do tipo *Wurtz* e *Grignard*, ver p. 664 e 418, respectivamente).

Neste sentido as reações do tipo *Heck* <sup>191</sup>, onde ocorre a ligação de compostos aromáticos com carbonos *sp*<sup>2</sup> ou *sp*, são de suma importância para a química moderna dos aromáticos. Pode-se admitir que desde a sua descoberta no início dos anos 70 do século passado esta reação revolucionou a síntese feita com aromáticos. Especialmente eficientes se provaram as reações sob catálise de complexos de paládio e níquel, pois estes sistemas se destacam por ter alta seletividade e, ao mesmo tempo, alta tolerância frente outros grupos funcionais que podem estar presentes no substrato aromático. O fato de que todas as reações no esquema a seguir são conhecidas com seu "nome próprio" sublinha a sua importância preparativa.

Uma vista geral contendo o desenvolvimento metódico e as diversas aplicações sintéticas da reação de *Heck* se encontram em <sup>192</sup> e <sup>193</sup>, respectivamente.

<sup>191</sup> R.F. Heck ganhou o prêmio Nobel em 2010, junto aos japoneses E.I. Negishi e A. Suzuki, pelas suas pesquisas fundamentais e descobertas em catalisadores de paládio, na síntese orgânica.

<sup>192</sup> M. Shibasaki, C.D.J. Boden, *Tetrahedron* **53**, 7371 (1997)

<sup>193</sup> S.P. Stanforth, *Tetrahedron* **54**, 263 (1998)

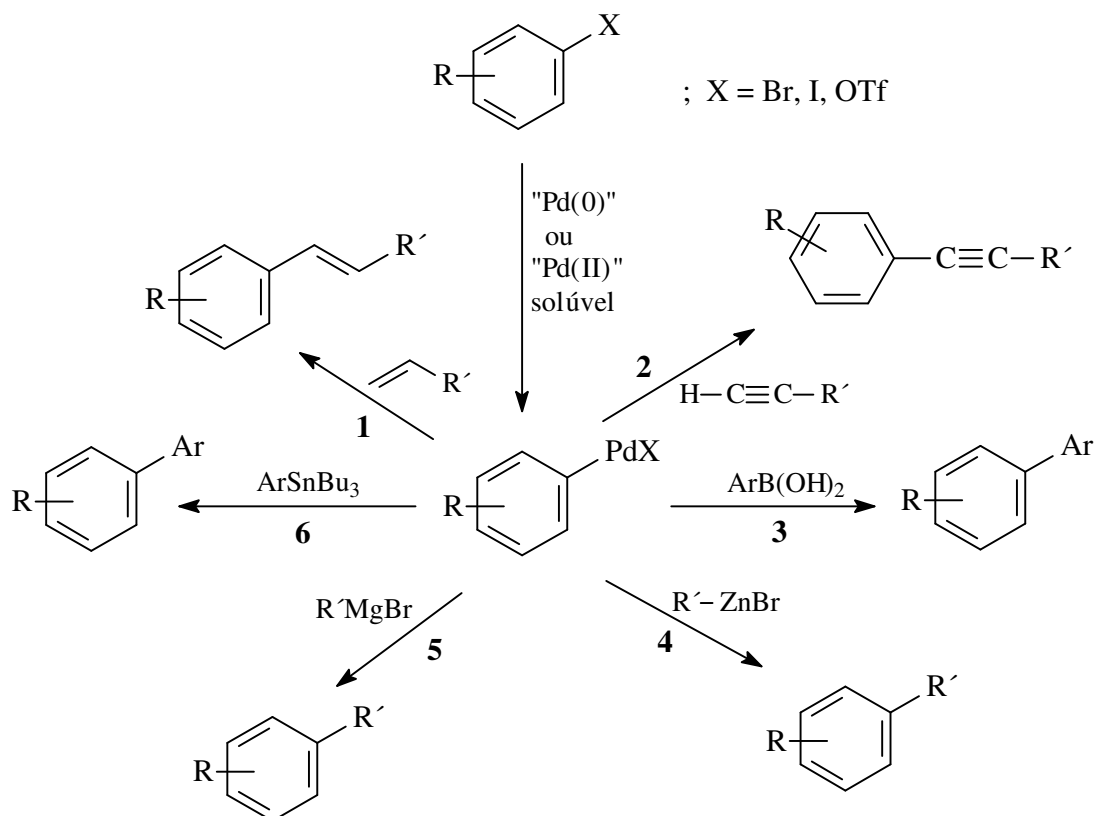


Figura 26. Vista geral das reações do tipo Heck:

**1** Mizoroki-Heck; **2** Sonogashira; **3** Suzuki-Miyaura; **4** Negishi; **5** Kumada-Corriu; **6** Stille.

Tudo começou com a descoberta independente da reação **1** em 1971 por *Mizoroki*<sup>194</sup> e *Heck*<sup>195</sup>. É a ligação de aromáticos halogenados com olefinas. Nos anos seguintes se estabeleceram variações desta, em vez de aromáticos halogenados usando sais de diazônio de arila (reação de *Matsuda-Heck*<sup>196</sup>) e cloretos de aroila (reação de *Blaser-Heck*<sup>197</sup>). Acoplamentos cruzados entre aromáticos halogenados e aromáticos organometálicos podem ser estabelecidos de forma mais viável, segundo *Suzuki-Miyaura*<sup>198</sup> usando derivados do ácido bórico, ou segundo *Stille*<sup>199</sup> usando estananos, ou segundo *Negishi*<sup>200</sup> usando arilas de zinco. Um melhoramento considerável no sentido de um acoplamento controlado também é possível a partir de reagentes de *Grignard* aromáticos, usando as condições estabelecidas por *Kumada e Corriu*<sup>201</sup>. Já em outro contexto foi discutida a

<sup>194</sup> T.Mizoroki, K.Mori, A.Ozaki, Bull.Chem.Soc.Jpn. **44**, 581 (1971)

<sup>195</sup> R.F.Heck, J.P.Nolley, J.Org.Chem. **37**, 2320 (1972);

M. L. Kantam, P. Srinivas, J. Yadav, P. R. Likhar, S. Bhargava, J. Org. Chem. **74**, 4882-4885 (2009).

<sup>196</sup> K.Kikukawa, T.Matsuda, Chem. Lett. **1977**, 159

<sup>197</sup> H.-U.Blaser, A.Spencer, J.Organomet.Chem. **233**, 267 (1982)

<sup>198</sup> A.Suzuki, J.Organomet.Chem. **576**, 147 (1999)

<sup>199</sup> D.Milstein, J.K.Stille, J.Am.Chem.Soc. **101**, 4992 (1979)

<sup>200</sup> E.Erdik, Tetrahedron **48**, 9577 (1992)

<sup>201</sup> M.Kumada, Pure Appl.Chem. **52**, 669 (1980)



reação de *Sonogashira* (ver p. 184), para acoplar alquinos terminais com haletos de arila. O enfoque de um acoplamento **intramolecular** é colocado por *Overman*<sup>202</sup>, elucidando o alto valor preparativo pela criação seletiva de carbonos terciários e quaternários, por este tipo de reação.

Todas essas reações têm em comum uma etapa onde

- o catalisador Pd(0) troca para Pd(II)
- o haleto de arila é adicionado ao complexo de Pd(0), oxidando o mesmo
- o reagente especificado está inserido na ligação paládio-carbono.

O caráter geral destas etapas elementares justifica um tratamento resumido destas reações sob o nome “do tipo *Heck*”. Até mais universal aparece a reação com a ampliação segundo *Jeffery*<sup>203</sup> que descreve não só a arilação de olefinas, mas também a sua vinilação usando catalisadores complexos de paládio (ver também p. 506).

O catalisador mais usado é o acetato de paládio em conjunto com triarilfosfina, Pd(OAc)<sub>2</sub> / PPh<sub>3</sub>. O último componente tem o papel de estabilizar o metal no seu complexo, minimizando assim a sua precipitação na forma metálica (vários exemplos de ligantes do tipo PPh<sub>3</sub> se encontram na Figura 40, na p. 699). Com essa medida o manuseio do catalisador torna-se especialmente fácil, uma vez que é estável frente o ar e até água.

Variações deste sistema catalítico são:

- tetrakis-trifenilfosfina de paládio (0), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>
- cloreto de bis-trifenilfosfina de paládio (II), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>
- sistemas onde trifenilfosfina foi substituído por sais quaternários de amônio.

O último mencionado, desenvolvido por *Jeffery*<sup>204</sup>, tem a vantagem de acionar ao mesmo tempo como “catalisador de transferência de fases”, que estabelece uma alta atividade catalítica, até mesmo sob condições bifásicas, líquido/sólido ou líquido/líquido.

A limitação da reação de *Heck* é o custo elevado do aromático de partida: provaram-se mais versáteis os brometos, iodetos e também triflatos de arila<sup>205</sup>, enquanto os mais baratos cloretos de arila são pouco reativos nesta reação. Outras desvantagens são a decomposição do catalisador acima de 150°C e a falta de métodos eficazes de reciclagem do catalisador metálico. Assim, o consumo do catalisador é relativamente alto, fato que impede por enquanto uma aplicação na escala industrial. Todavia, nenhum destes argumentos diminui seriamente o sucesso das reações do tipo *Heck* no laboratório.

Um acoplamento de importância cada vez maior é a reação de *Buchwald e Hartwig*<sup>206</sup>. Ela encaixa neste lugar, exceto em relação a reagente e produto (que são uma amina primária e

<sup>202</sup> L.E. Overman, Pure Appl.Chem. **66** (1994) 1423.

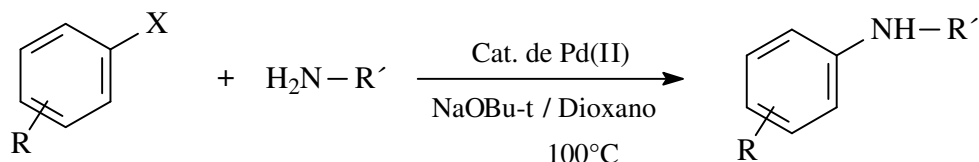
<sup>203</sup> T.Jeffery, Tetrahedron Lett. **26** (1985) 2667.

<sup>204</sup> T.Jeffery, Tetrahedron **52** (1996) 10113.

<sup>205</sup> Tf = “triflato” = grupo trifluormetanossulfonila = -SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>; reatividade e função comparável ao grupo tosila.

<sup>206</sup> D.-H. Lee, A. Taher, S. Hossain, M.-J. Jin, Org. Lett. **13** (2011), 5540-5543.

uma amina aromática, respectivamente), principalmente devido à semelhança das condições reacionais e do tipo de catalisador usado:



Observe a semelhança do sistema catalítico, ao do acoplamento de *Sonogashira* a base de acetileno (p. 184).

Atenção: o composto  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  tem efeito oxidante em certos grupos funcionais. O uso de quantidade maior deste composto pode então levar a produtos paralelos; verifique essa reatividade na p. 618.

### Mecanismo do acoplamento de Heck

As reações do tipo Heck não conseguimos explicar com as clássicas polaridades,  $\delta^+$  e  $\delta^-$ . Em vez disso, temos que olhar no que acontece dentro do complexo onde o metal central é o paládio de baixo nível de oxidação. Um plausível ciclo catalítico é mostrado a seguir, onde apresentamos o acoplamento de um haleto de arila (ou vinila), com um alqueno ativado. Neste, identificamos quatro etapas-chaves dentro do complexo do paládio, todas elas bem conhecidas na química de complexos organo-metálicos:

1. uma adição oxidativa de ligantes, Ar e Br, no  $\text{Pd}(0)$ ,
2. uma inserção na dupla-ligação do alqueno (comparável: formação do complexo intermediário na metatase, p. 175),
3. uma eliminação  $\beta$  no ligante  $\sigma$  complexado, a criação de um novo ligante hidreto, ao mesmo tempo sua transformação em um ligante  $\pi$ ,
4. no final do ciclo, uma eliminação redutiva de  $\text{HBr}$  do complexo de  $\text{Pd}(\text{II})$ , enquanto o centro catalítico do  $\text{Pd}(0)$  é reformado.

As condições não precisam ser rigorosamente anidro, mas deve-se usar um ambiente bastante polar, já que a última etapa do ciclo catalítico onde se reforma o complexo do catalisador  $\text{Pd}(0)$ , consta uma reação ácido-base de Brønsted. Mais utilizados hoje são solventes polares apróticos (p. 28), tais como DMF, NMP, etc. O aromático, em nosso exemplo, seja o bromobenzeno, o alqueno o acrilato de metila. O produto do acoplamento em nosso exemplo é o metiléster do ácido cinâmico, por sua vez um sinton valioso na síntese orgânica. Marcante é a alta seletividade para o produto *trans* (= *E*).

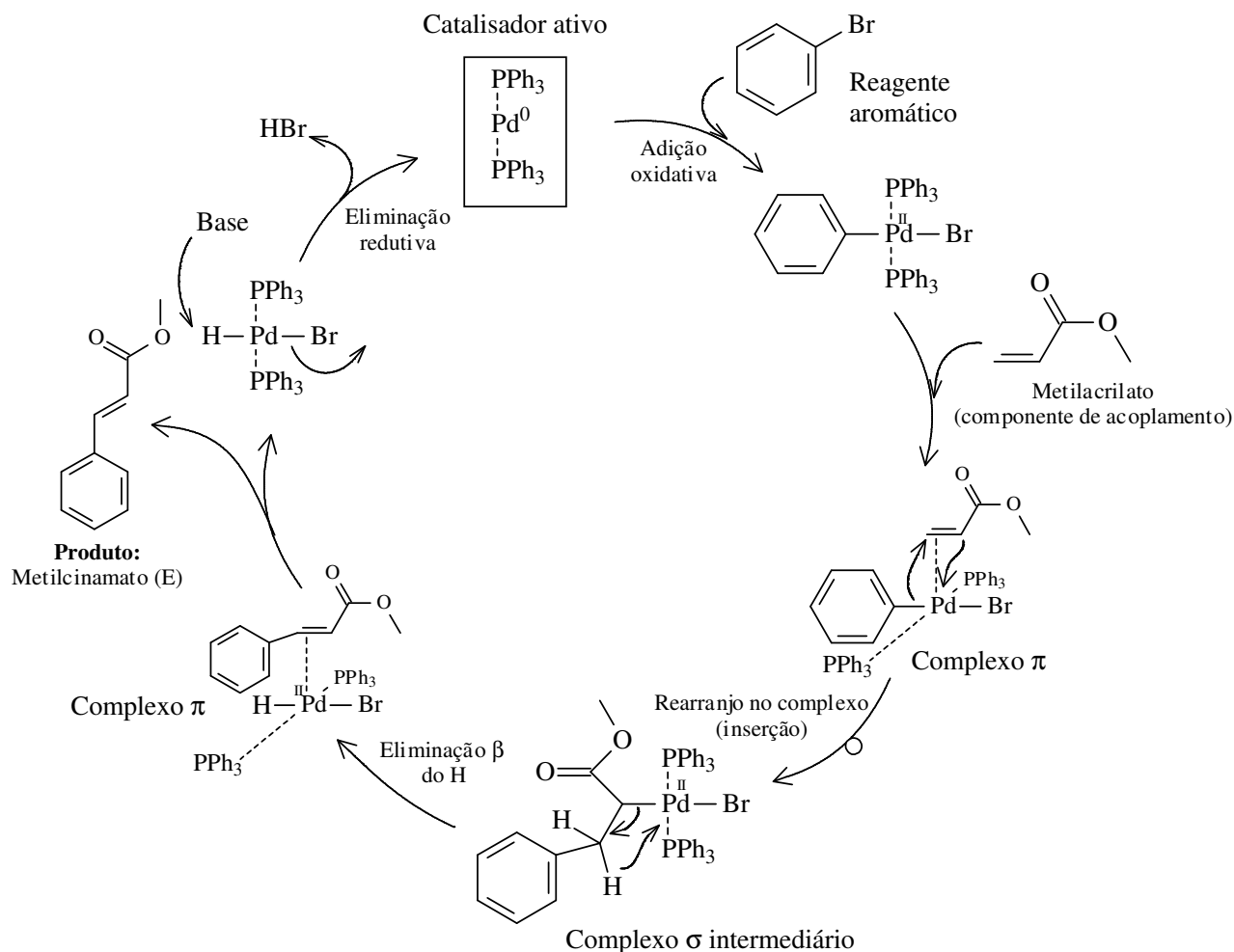
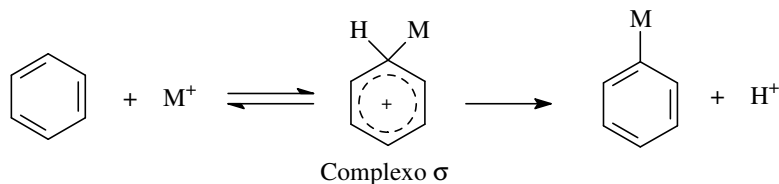


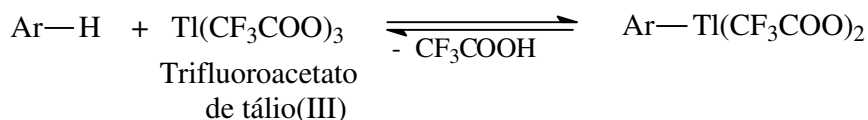
Figura 27. Ciclo catalítico de uma reação típica do tipo Heck.

#### 4.4 Reação com metais eletrofílicos

Os metais que entram em ligação com sistemas aromáticos devem ter carência de elétrons, ou seja, devem ser ácidos de *Lewis*. Por outro lado, eles não podem abaixar demais a densidade eletrônica do anel aromático porque isto dificulta a desprotonação do complexo  $\sigma$  e até favorece a reversa da reação. Isto estreita a janela das possíveis aplicações preparativas da metalação aromática.



Pode-se afirmar que existem poucos metais que formam compostos estáveis com aromáticos: somente o mercúrio e o tálio acharam aplicação frequente na síntese. Tl(III)<sup>207</sup> e Hg(II) são altamente polarizáveis, em termos da definição de *Pearson* eles são “ácidos moles”.

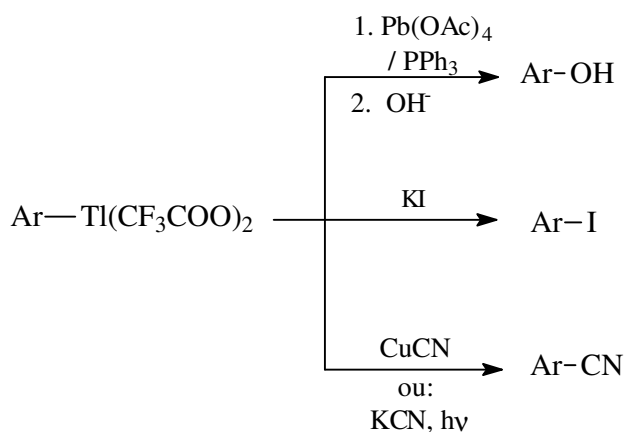


Reagentes alternativos são:

- $\text{HgX}_2/\text{HClO}_4$
- $\text{Hg}(\text{OAc})_2/\text{HClO}_4$

$\text{HClO}_4$  pode ser substituído por outros ácidos minerais fortes. O eletrófilo na mercuração é a espécie  $\text{X-Hg}^+$ . Uma vantagem destas metalações são as condições bastante brandas: elas ocorrem até abaixo da temperatura ambiente.

O principal interesse nestes compostos organometálicos vem do fato que eles são precursores para a entrada seletiva de uma série de nucleófilos, nas posições *orto* e especialmente *para* do anel aromático. Toda metalação aromática é reversível – isto facilita o emprego do composto organometálico apenas como intermediário. Via taliação se consegue a introdução de  $\text{I}^-$  e  $\text{OH}^-$  no anel aromático, fornecendo iodetos de arila e fenóis com rendimentos excelentes (sobre a dificuldade preparativa de introduzir estas funções via  $\text{S}_\text{E}$  direta já foi discutido, ver p. 284 e p. 286, respectivamente):



Caso o substrato aromático já possui um grupo funcional, o metal entra de modo específico em discretas posições:

a) Exclusivamente em posição *para*, em relação aos grupos -alquila, -Cl, -OCH<sub>3</sub>;

<sup>207</sup> Uma vista geral sobre a química aromática do tálio se encontra em: *H.M.C. Ferraz, Helena, L.F. Silva Jr.*, Reações de contração de anel promovidas por sais de tálio(III). *Quím. Nova*, **23** (2000) 216-224.

b) Em posição *orto*, em relação aos grupos  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COOCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ .

A regioseletividade no grupo *a* se dá por efeitos estéricos (impedimento espacial da posição *orto*), no grupo de substituintes *b* são fatores eletrônicos que direcionam a entrada do metal. Observa-se então uma reatividade bem diferente dos compostos aromáticos frente a estes metais eletrofílicos do que é observado frente a outros eletrófilos, conforme a discussão na p. 304 (onde está esclarecido que um grupo desativador, tal como  $-\text{COOH}$ , naturalmente dirige um segundo eletrófilo em posição *meta*). Isto foi manifestado primeiramente por Taylor e McKillop<sup>208</sup>. Em cada caso os produtos são controlados cineticamente, já que a temperatura reacional é ambiente ou abaixo. Isto quer dizer que não importa a estabilidade do produto organometálico, mas em primeira linha a velocidade com que a barreira de ativação for percorrida.

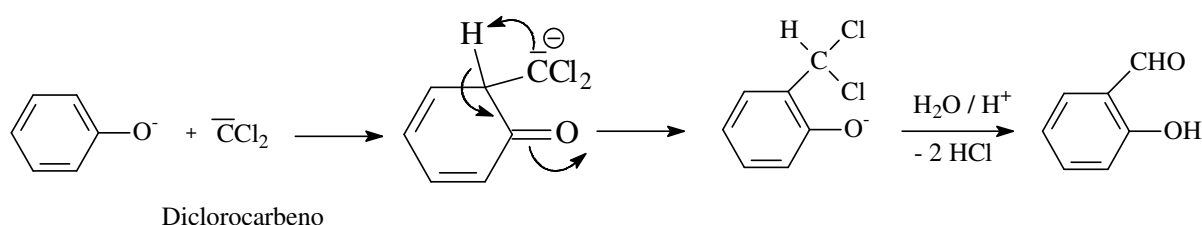
As desvantagens das metalações são evidentes: o preço alto dos reagentes e a toxicidade que fica extremamente alta, tanto dos reagentes quanto dos produtos, Ar-Tl e Ar-Hg.

## 4.5 Outras reações no anel aromático

Os rearranjos de *Fries* e de *Claisen* já foram discutidos no contexto das reações eletrocíclicas (ver p. 254).

### 4.5.1 Reação de Reimer-Tiemann

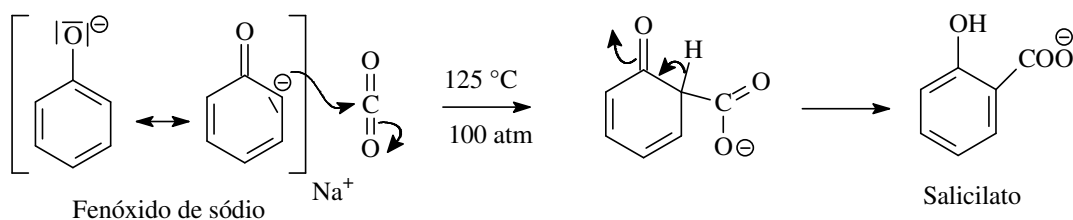
Esta síntese utiliza um eletrófilo especial: não é um carbocátion, mas um carbeno. Conforme discutido na p. 205 estas espécies têm reatividades comparáveis com a dos carbocátions de alquilas, devido ao sexteto eletrônico no carbono. O diclorocarbeno é produzido *in situ*, a partir de clorofórmio e KOH sólido (ver p. 28).



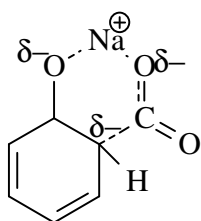
### 4.5.2 Síntese de Kolbe-Schmitt

Parente da reação de *Reimer-Tiemann* é a síntese de salicilato de sódio, segundo *Kolbe* e *Schmitt*. Aplica-se dióxido de carbono em fenóxido de sódio pulverizado. O caráter carbaniónico do íon fenóxido faz com que o  $\text{CO}_2$  possa ser fixado como eletrófilo, de grande preferência em posição *orto*:

<sup>208</sup> E.C.Taylor, A.McKillop, Thallium in organic synthesis, Acc.Chem.Res. **3** (1971) 338



É notável que a alta seletividade para a posição *orto* se inverte a favor da posição *para* quando o contra-íon sódio for substituído por potássio. Acredita-se em um efeito estabilizante de um ciclo intermediário que só é possível com o  $\text{Na}^+$ , em uma forma de complexo quelante. O  $\text{K}^+$  por ser mais volumoso, não é capaz de aproximar-se de forma adequada aos reagentes, o efeito "*orto*" fica ausente.



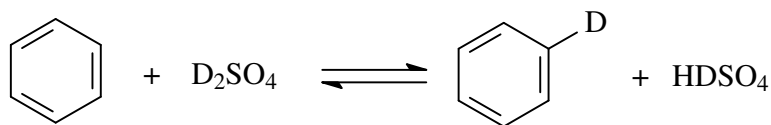
#### 4.5.3 Deuteração

Com fins de estudos mecanísticos e também para obter evidências espectroscópicas pode ser útil fazer uma reação de troca de hidrogênio,  $^1\text{H}$ , por seu isótopo mais pesado deutério,  $^2\text{H}$ . No caso da  $^1\text{H}$ -r.m.n. desaparecem o sinal do respectivo hidrogênio e todos os acoplamentos provocados em núcleos vizinhos. Em consequência, o espectro fica mais simples e sua interpretação mais fácil. Já nos espectros de vibração se observa um deslocamento característico das bandas que provêm da ligação com o hidrogênio. Isto é, no infravermelho um deslocamento para menores números de ondas, no espectro de *Raman* além do mais um aumento em intensidade da banda. Enquanto a vibração C-H está estimulada com  $\tilde{\nu} \approx 3000 \text{ cm}^{-1}$  o grupo C-D precisa de apenas  $2100 \text{ cm}^{-1}$  (lembre-se: o número de ondas,  $\tilde{\nu}$ , é proporcional à energia, conforme  $E = h \cdot c \cdot \tilde{\nu}$ ; ver resumo das fórmulas, no final do anexo 2 deste livro).

Explicação: pressupomos a mesma estabilidade nas ligações C-H e C-D, a massa reduzida,

$\mu = \frac{m_1 \cdot m_2}{m_1 + m_2}$  do agrupamento C-D é maior do que em C-H. Ao mesmo tempo a constante

de força  $f$  é idêntica, então a frequência  $\nu$  segundo a fórmula  $\nu = \frac{1}{2\pi} \cdot \sqrt{\frac{f}{\mu}}$  tem que ser menor.

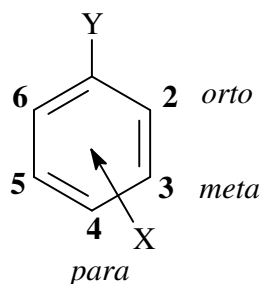


De que forma usufruimos da deuteração em estudos mecanísticos? As reações no hidrogênio e no deutério são idênticas, pois se trata do mesmo elemento (lembre-se: somente os elétrons fazem a química; H e D têm a mesma estrutura eletrônica). Porém, a sua massa maior faz com que as vibrações e os modos de agitação do deutério sejam diferentes do hidrogênio. A vibração de átomos tem um papel crucial, não só para a espectroscopia vibracional, mas também para a velocidade da reação, já que cada transferência de grupos moleculares ou átomos se baseia em movimentos translatórios e vibracionais entre os átomos<sup>209</sup>. Na verdade a vibração C-D é mais lenta do que a vibração C-H. Cálculos mecânico-quânticos confirmam um efeito cinético que deixa acontecer reações no deutério 5 a 7 vezes mais lentos do que no hidrogênio, medido à temperatura ambiente. Assim, o efeito cinético em compostos deuterados já revelou muitas dúvidas mecanísticas (por exemplo, na elaboração dos mecanismos  $E_2/E_1$ ; p. 134) e esclareceu o local exato da reatividade em moléculas mais complexas (por exemplo, na comprovação das arinas; p. 320).

## 4.6 Influência do primeiro substituinte no anel aromático

### 4.6.1 Consideração termodinâmica

Em relação a um primeiro substituinte Y um segundo substituinte X tem três posições diferentes para entrar num anel benzênico: em *orto* (posições 2 e 6), *meta* (posições 3 e 5) e *para* (posição 4):



Para se ter uma noção do efeito dirigente do primeiro substituinte devem-se discutir as energias internas dos estados de transição, ET II e principalmente ET I (ver figura 12). Como nenhum deles é diretamente acessível, então se discute a energia do complexo  $\sigma$ , já que ele fica bem mais próximo ao ET I do que do eduto ou produto da reação (ver p. 278).

**Para a predição do local da segunda substituição no anel aromático é recomendado discutir a estabilidade do complexo  $\sigma$  (complexo intermediário), em vez dos estados fundamentais de substrato ou produto!**

<sup>209</sup> A frequência com que as colisões reativas ocorrem, representa o ponto de partida da famosa teoria de Eyring, da cinética do complexo ativado. Um texto altamente recomendado, por ter as derivações históricas e exatas, é de G. Wedler, Manual de Química Física, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa 1999

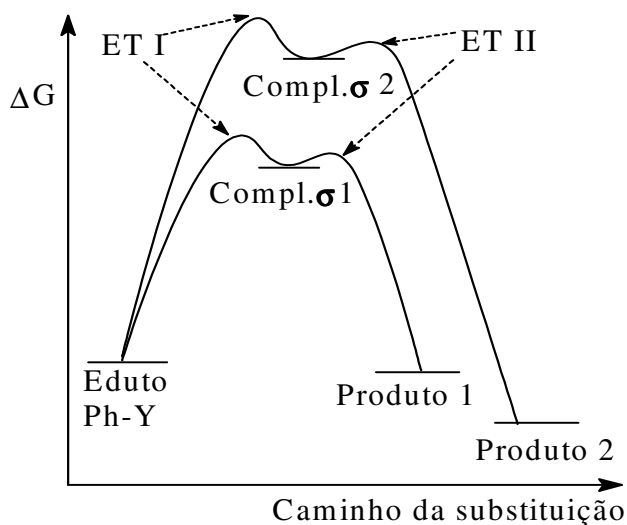


Figura 28. Perfil energético da segunda substituição aromática

Ao tiver várias opções de entrada, o produto principal dependerá da energia fornecida durante a reação. Em qualquer caso pode-se afirmar que o caminho através o complexo  $\sigma$  mais estável (no diagrama então o caminho 1) está percorrido mais rapidamente. Pode-se esperar o produto de **controle cinético**, especialmente quando a energia térmica de ativação for baixa (ver também p. 125). As considerações feitas nos itens a seguir sobre o complexo  $\sigma$  apontam no produto que se forma mais rapidamente.

Por outro lado, o critério termodinâmico refere-se à estabilidade relativa do produto (no diagrama então o produto 2) o que torna-se dominante quando a reação é feita à temperatura alta. Nestas condições a cinética da reação deixa de ser o fator decisivo, já que a barreira de ativação de qualquer um dos caminhos concorrentes pode ser superada. Quando, além disto, as reações são reversíveis, então o sistema entra em equilíbrio dinâmico. Nesta situação o produto termodinamicamente mais estável torna-se o produto principal.

#### 4.6.2 Efeitos classificadores

Pode-se deduzir o efeito dirigente de um substituinte por meio de três propriedades: o efeito mesomérico (**efeito M**), o efeito indutivo (**efeito I**) e o efeito estérico (efeito espacial). O hidrogênio serve como referência nas escalas relativas destes três efeitos porque é o único substituinte na substância mãe, o benzeno.

##### a) Efeito mesomérico (efeito **+M** ou **-M**):

Um grupo funcional mostra um efeito **+M** quando o átomo diretamente ligado ao anel aromático tem pelo menos um par de elétrons não-ligantes. Pode-se afirmar que o efeito mesomérico se deve à conjugação eletrônica entre o substituinte e o anel aromático, então um efeito provocado por elétrons  $n$  e  $\pi$  (ver p. 125). Elementos típicos onde se discute um efeito **+M** são O, N (em aminas) e F, em segunda linha também S (em mercaptanos e



tioéteres), Cl, Br e I. Um par de elétrons participa na mesomeria aromática e então aumenta a densidade eletrônica do anel.

Este efeito doador de elétrons não-ligantes é especialmente pronunciado com os heteroátomos do segundo período cujos orbitais não-ligantes têm um tamanho semelhante ao orbital  $2p$  do carbono do anel. Neste caso se espera a conjugação mais eficaz, do que com elementos mais pesados.

Caso o átomo diretamente ligado ao anel aromático não tenha elétrons livres o efeito do substituinte é considerado **-M**. Átomos típicos são C, B, N (no grupo nitro, em sais quaternários de amônio, sais de diazônio e N-óxidos), P(V), As(V), S(VI) - em geral, todos elementos de alto NOX ou todos os centros ácidos de *Lewis*.

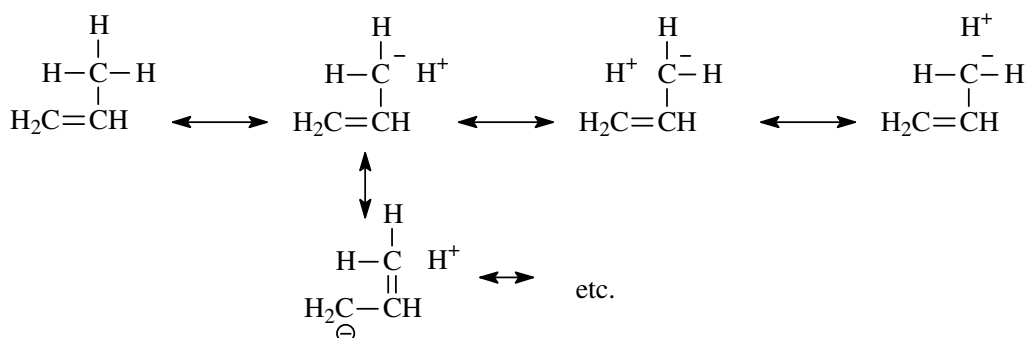
O efeito mesomérico se propaga ao longo de todo sistema conjugado - quase sem perder em intensidade.

#### b) Efeito indutivo (efeito **+I** ou **-I**)

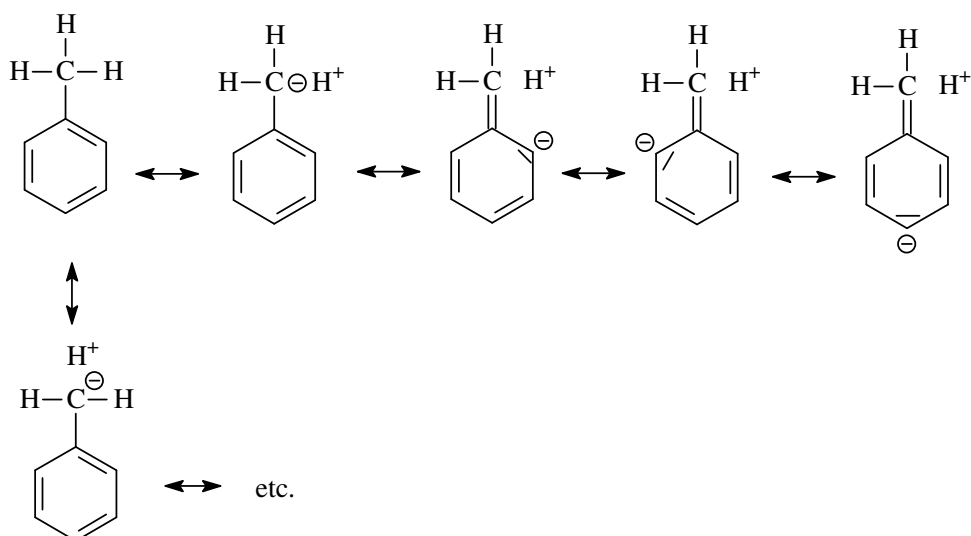
O efeito indutivo é uma consequência da eletronegatividade do átomo ou grupo diretamente ligado ao anel. Ao contrário do efeito mesomérico o efeito **I** se propaga através de ligações  $\sigma$  (= ligações simples). Elementos mais eletronegativos atraem os elétrons, então têm um efeito **-I**. Elementos menos eletronegativos (P, Si, metais) disponibilizam elétrons para o carbono aromático, então exercem um efeito **+I**.

Caso o substituinte for um grupo alquila a argumentação com eletronegatividade naturalmente não leva a cabo. Mesmo assim é possível indicar um efeito **+I**, usando o conceito da hiperconjugação (ver também discussão na p. 42 e nota de rodapé na p. 136). Um grupo alquila é considerado ter um efeito indutivo mais positivo do que o hidrogênio, enquanto um grupo alquila ramificado não necessariamente tem um efeito **I** mais positivo do que um grupo alquila linear. Isto quer dizer que a sequência que se achou para a estabilidade de carbocátions (p. 16) não é idêntica com a do efeito **+I** que grupos alquilas exercem sobre um anel aromático ou um sistema alílico. Isto explica-se com a capacidade de “doar” elétrons, apenas da ligação C-H, mas não da ligação C-C (nem da ligação C-D!), frequentemente ilustrada com as seguintes fórmulas:

Hiperconjugação no sistema alílico:



Hiperconjugação no sistema aromático:



Com essas estruturas é então possível explicar que o efeito **+I** em sistemas conjugados é “invertido”:

metila > etila > isopropila > *t*-butila,

conforme o número de hidrogênios ligados ao carbono em posição alílica/benzílica.

Porém, esta teoria tem certas limitações:

- 1) Esta sequência contém exceções que não são muito bem entendidas.
- 2) As fórmulas da hiperconjugação não devem ser entendidas como verdadeiros íons!
- 3) As posições dos núcleos não podem mudar, ou seja, a parte positiva não é independente da parte negativa.

### c) Efeito estérico (efeito espacial)

A explicação do efeito estérico fica mais fácil do que a dos dois efeitos eletrônicos, **I** e **M**: um substituinte, quando volumoso, impede a entrada do segundo substituinte em posição **orto**, ou seja, somente afeta a posição vizinha no anel aromático. Já nas posições *meta* e *para* não se percebe mais efeitos estéricos, mesmo se tiver grupos volumosos ou compridos

nestas posições. Uma exceção é o impedimento *peri* que se observa em aromáticos condensados (ver p. 312).

#### Comparação entre os efeitos eletrônicos

A diferença mais marcante entre os efeitos **M** e **I** é o alcance destes efeitos.

O efeito indutivo cai rápida e exponencialmente e alcança no máximo 300 pm, que corresponde a duas distâncias interatômicas. O efeito mesomérico, por outro lado, se propaga a longas distâncias, quase sem enfraquecer, pressupondo que o sistema de elétrons conjugados seja ininterrupto. E mais uma observação interessante: o efeito **M** não se efetua de maneira monôtona sobre todos os elementos da cadeia, mas sempre alternando em sua intensidade (isto explica, além das influências pronunciadas de Y nas posições *orto* e *para*, a reatividade especial do sistema *Michael*, p. 502).

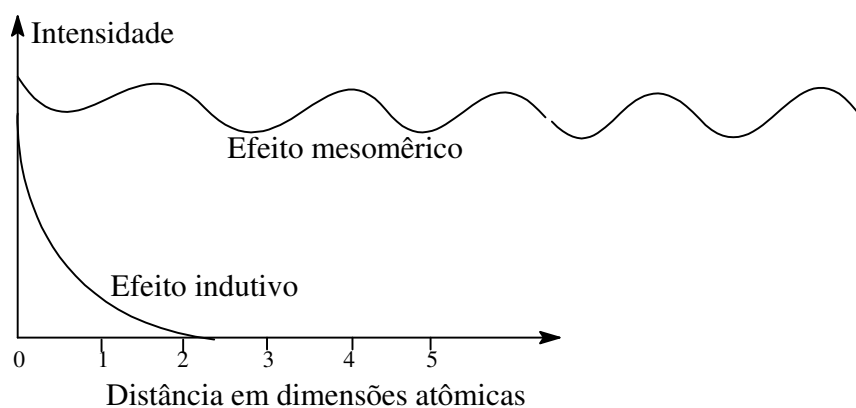


Figura 29. A diferença entre os Efeitos I e M, em função da distância do substituinte.

Em nossa discussão da  $S_E$  aromática, o efeito mesomérico geralmente domina o efeito indutivo.

Caso geral:  $|\text{Efeito M}| \gg |\text{Efeito I}|$ .

A única exceção desta regra são os halogênios, onde os dois efeitos são opostos, mas da mesma ordem de grandeza, ou seja,  $|\text{Efeito I}| \cong |\text{Efeito M}|$ .

#### **4.6.3 Avaliação da densidade eletrônica no anel aromático substituído**

O eletrófilo que entra como segundo substituinte, procura os sítios de densidade eletrônica mais alta no anel. Para visualizar estes sítios temos que procurar todas as estruturas de mesomeria razoáveis para o complexo  $\sigma$ . Este é o momento onde se aproveita mais das fórmulas de *Kekulé* (p. 277), pois o anel de *Robinson* não trará evidências.

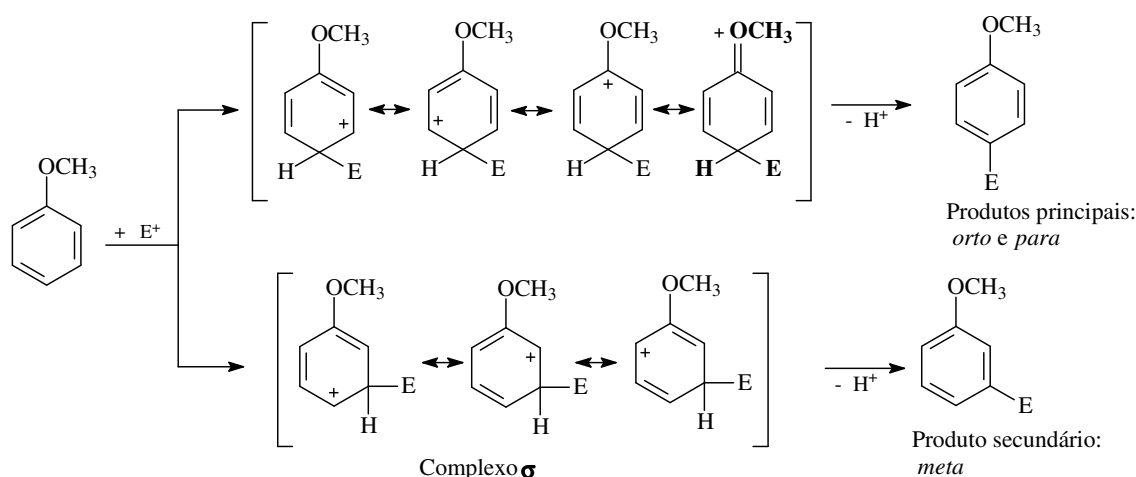
"Razoável" significa que as seguintes condições devem estar estabelecidas:

- 1) Nunca indique um carbono com cinco ligações!

- 2) Formule estruturas onde os átomos do segundo período tenham 8 elétrons no seu alcance total. Isto é, os elétrons na própria camada de valência mais os elétrons de átomos vizinhos com quais estabelece ligações covalentes (por exemplo, o carbono com 4 elétrons próprios e com 4 ligações, que sejam da natureza  $\sigma$  ou  $\pi$ ).
- 3) Em casos de  $S_E$ : procure a compensação da carga positiva com os elétrons  $\pi$  ou não-ligantes, do átomo vizinho. O análogo vale para a  $S_N$  aromática (ver p. 314): procure nos complexos de *Meisenheimer* a compensação da carga negativa com retiradores de elétrons vizinhos.
- 4) Em casos de aromáticos condensados (derivados da naftalina, antraceno, fenantreno, etc.) é aconselhável desconsiderar os elétrons nos anéis não-substituídos, em geral, onde não se espera uma segunda substituição.
- 5) A situação eletrônica em complexos  $\sigma$  que têm um segundo substituinte em posição *para* é sempre idêntica daquela com segundo substituinte nas posições *orto*. Por isso, basta anotar apenas um dos três casos, mas contar todos os três quando a finalidade seja uma avaliação estatística (= probabilidade dos produtos reacionais).

As condições 3 a 5 nos ainda aparecem bem abstratas. Mas vamos entendê-las melhor, através dos exemplos que seguem. Olhamos então nos complexos  $\sigma$ , sob o critério de estabilidade por mesomeria. Em geral vale: quando mais estruturas (razoáveis) de ressonância contribuem à mesomeria, mais estável o complexo. E como já foi discutido no item 4.6.1, um estado de transição mais estável significa uma substituição mais rápida.

**Exemplo 1:** Substituinte com **+M**, tais como  $-R = -O-CH_3$ ,  $-NR_2$ ,  $-OH$ ,  $-O^-$ , etc. Em todos esses casos, o átomo diretamente ligado ao anel aromático possui par(es) de elétrons não ligantes que podem ser oferecidos ao sistema que enpobreceu em elétrons.

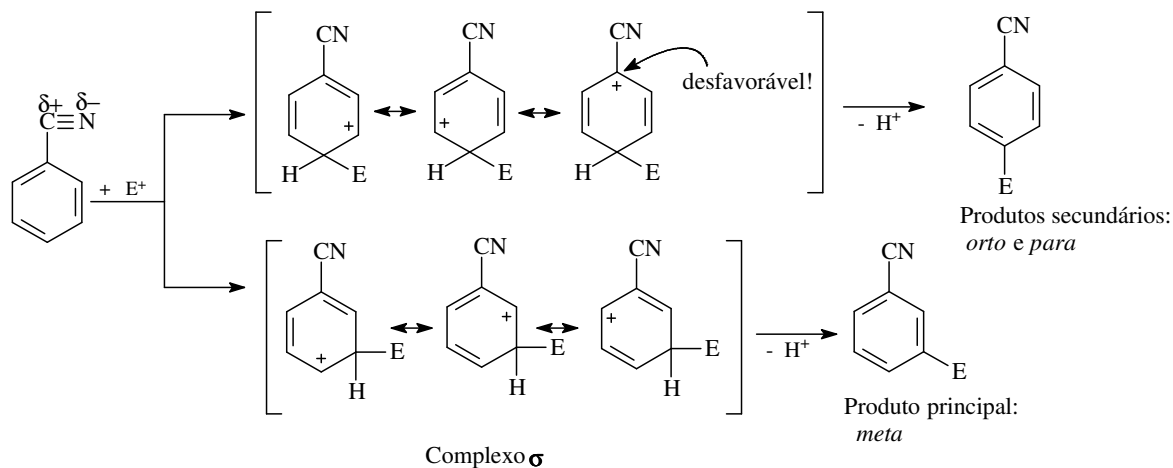


**Observação:** a última estrutura de ressonância do complexo  $\sigma$  da posição *para* (em **negrito**) é especialmente estável porque cada átomo está completo com 8 elétrons (ponto 2 da lista acima). O complexo  $\sigma$  da posição *para* (ou *orto*) pode então ser escrito por 4 fórmulas de ressonância, isto é, uma a mais do que no complexo  $\sigma$  da posição *meta*. Daí podemos

concluir que um primeiro substituinte com efeito +M dirige o segundo substituinte nas posições *orto* e *para*.

Substituintes com +I e/ou +M em geral estabilizam o complexo  $\sigma$ , especialmente em posições *orto* e *para*. Essas  $S_E$  são, portanto, especialmente fáceis e rápidas. Por outro lado, os substituintes retiradores de elétrons desestabilizam o complexo  $\sigma$ , então aumentam a energia do complexo  $\sigma$  - especialmente nas posições *orto* e *para*. Assim, tornam a  $S_E$  mais difícil e improvável. Este último caso vamos estudar no exemplo 2.

**Exemplo 2:** o primeiro substituinte tenha efeitos  $-M$  (e  $-I$ ), tal como  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COOR}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{NO}_2$ , etc. Os critérios para escrevermos as fórmulas de mesomeria do complexo  $\sigma$  são exatamente as mesmas do que no primeiro exemplo. Em vez de perguntar onde está o sítio com a maior densidade eletrônica, seja mais razoável formular: onde estão os sítios com a densidade eletrônica menos baixa?



**Observação:** a distribuição da carga no complexo  $\sigma$  é especialmente ruim quando  $E^+$  entra na posição *para* (e *orto*), porque na última fórmula de ressonância a carga positiva (carbocátion) está diretamente ao lado do retirador de elétrons,  $-\text{CN}$ . Daí podemos afirmar: o grupo funcional  $-\text{C}\equiv\text{N}$  dificulta a entrada do segundo substituinte - especialmente nas posições *orto* e *para*.

Os efeitos eletrônicos postulados e discutidos acima podem ser verificados no experimento, ao comparar as velocidades com que diferentes substratos reagem com certo eletrófilo. A técnica mais comumente usada é o oferecimento de certo eletrófilo (em quantidade limitada), a uma mistura de substratos aromáticos mono-substituídos. Esses substratos estão concorrendo o eletrófilo e quando o mesmo se esgotou uma análise quantitativa de todos os produtos da  $S_E$  revela as velocidades relativas. Assim, evita-se a necessidade de analisar "online", isto quer dizer, medir a velocidade ao decorrer das reações.

Através deste método foram comparadas as velocidades da nitração, sendo o benzeno a referência para o tolueno, *t*-butilbenzeno e o clorobenzeno. Nota-se que no caso do *t*-butilbenzeno há diferença notável entre as posições *orto* e *para*, devido ao impedimento espacial causado pelo grupo *t*-butila.

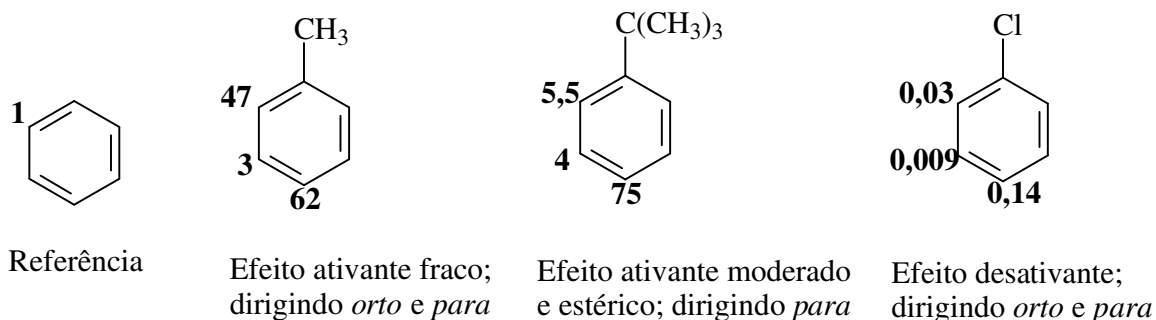


Figura 30. Velocidades relativas de diferentes substratos aromáticos, medidas para a nitração. Indicadas são as constantes de velocidade a 20 °C.

A situação especial dos halogênios já foi mencionada. Eles exercem os efeitos **+M** e **-I** em intensidades próximas. Eles são doadores de elétrons  $n \rightarrow \pi$  e retiradores de elétrons  $\sigma$ , ao mesmo tempo. O que se acha para estes substituintes experimentalmente é um intermédio entre os substituintes puramente doadores (= ativantes da  $S_E$ , dirigindo em *orto* e *para*) e os que são puramente retiradores (= desativadores e dirigindo em *meta*). Os halogênios são então desativadores que dirigem o segundo substituinte nas posições *orto* e *para* (a verificar nos pequenos valores da constante de velocidade do clorobenzeno, no esquema acima).

Tabela 18. Resumo dos efeitos à substituição eletrofílica que resultam do primeiro substituinte no substrato aromático.

Primeiro substituinte	Efeito dirigente em o/p	Efeito dirigente em meta
Ativador forte	-NH <sub>2</sub> , -NHR, -NR <sub>2</sub> , -OH, -O <sup>-</sup>	
Ativador moderado	-OCH <sub>3</sub> , -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , ... -NH-COCH <sub>3</sub> <sup>210</sup>	
Ativador fraco	-Arila, -Alquila	
Desativador	-F, -Cl, -Br, -I; -COO <sup>-</sup> (desativadores fracos)	-CHO, -COR, -NO <sub>2</sub> , -NR <sub>3</sub> <sup>+</sup> , -CN, -COOH, -COOR, -CONR <sub>2</sub> <sup>211</sup> , - SO <sub>3</sub> H

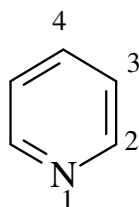
Até hoje não se consegue indicar um valor universal que quantifica o grau de ativação/desativação (primeira coluna na Tabela 18) - embora ter sido muito pesquisado neste campo de interface, entre a termodinâmica e a cinética (ver equação de *Hammett*, p. 356).

<sup>210</sup> Amida a partir de amina aromática (= anilida)

<sup>211</sup> Amida a partir de ácido aromático (= benzoato)

## 4.7 Substituição eletrofílica em heteroaromáticos e compostos condensados

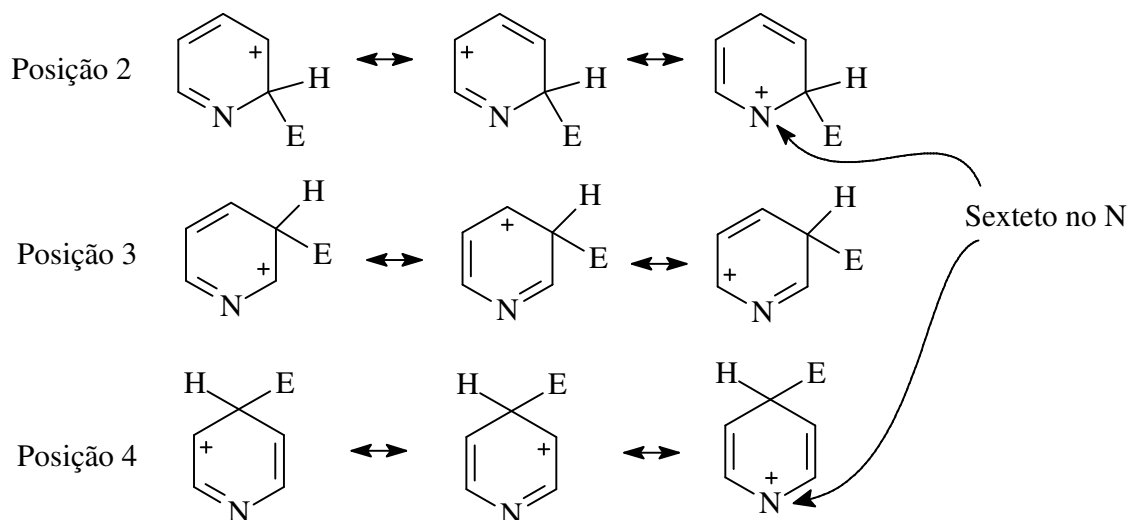
### 4.7.1 Piridina



A piridina tem uma reatividade comparável à do benzeno substituído com retirador de elétrons, por exemplo,  $-\text{NO}_2$ . Ela reage portanto mais devagar com eletrófilos do que o benzeno e o produto principal da  $\text{S}_\text{E}$  é *meta* (= posição 3).

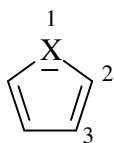
#### Explicação a base dos complexos $\sigma$ :

A última fórmula de ressonância da posição 2 e da posição 4 são especialmente desfavoráveis porque o nitrogênio, elemento bastante eletronegativo, fica com o sexteto de elétrons.



Os rendimentos de nitração, cloração e bromação são baixos e reações de *Friedel-Crafts* não ocorrem na piridina. A sulfonação requer um refluxo prolongado em “óleo” porque o nitrogênio está sendo protonado em primeiro lugar, o que abaixa mais ainda a reatividade da piridina.

### 4.7.2 Aromáticos com 5 membros (pirrol, furano, tiofeno)

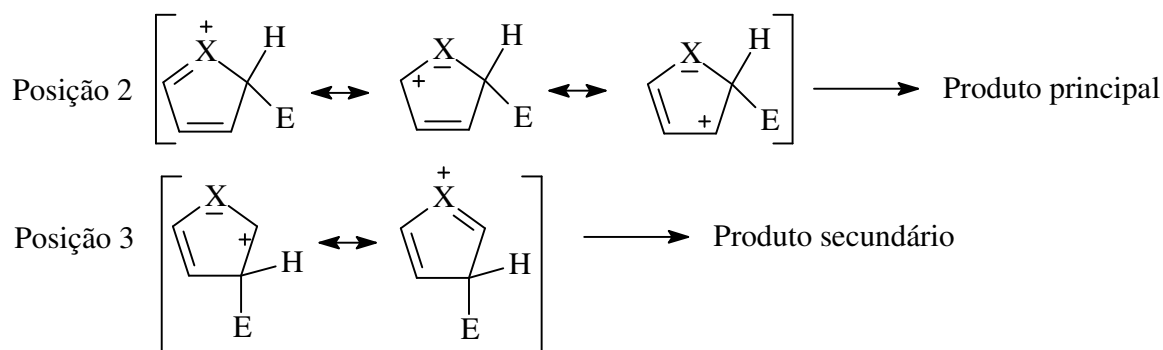


X = NH, O, S

Estes compostos aromáticos são ativados para a reação  $S_E$ ; eles mostram uma reatividade comparável ao fenol. Isto é uma consequência da densidade eletrônica elevada nestes anéis: os 6 elétrons do sistema aromático se distribuem sobre 5 átomos, então uma área menor do que no benzeno (qualquer efeito  $-I$  do hetero-átomo está supercompensado e portanto não tem relevância).

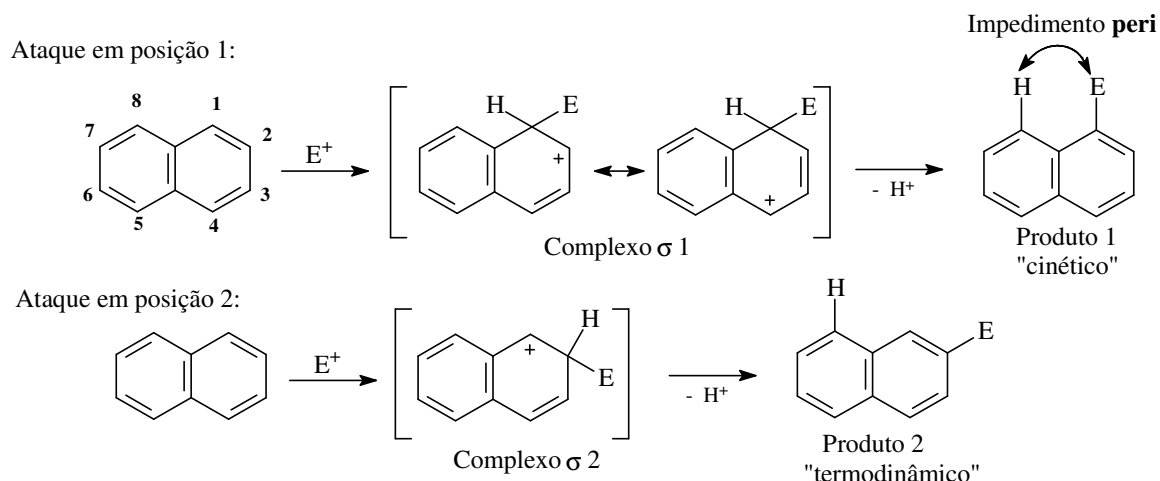
A posição mais reativa é no carbono 2. Isto pode ser claramente deduzido do maior número de formulas mesoméricas do complexo  $\sigma$ . Uma substituição eletrofílica em posição 3 ocorre apenas em casos onde a posição 2 já está bloqueada por um substituinte.

#### Complexos $\sigma$ :



### 4.7.3 Aromáticos condensados

Esta classe de aromáticos cuja substância-mãe é o naftaleno (vulgarmente: naftalina) reage de maneira ativada frente um eletrófilo. A posição  $\alpha$  (= posição 1) é substituída preferencialmente porque é possível formular duas estruturas de ressonância do complexo  $\sigma$ , sem perturbar o segundo anel condensado<sup>212</sup>. O produto de substituição em posição  $\beta$  (= posição 2), por outro lado, é termodinamicamente mais estável porque o novo substituinte não interfere com o substituinte em posição *peri*.



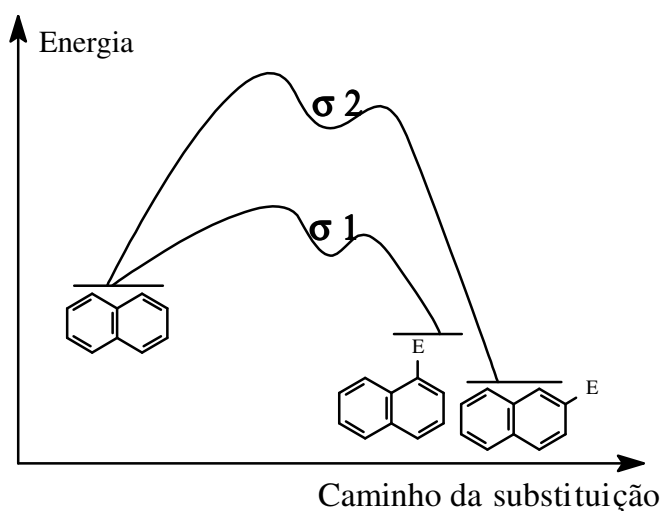
<sup>212</sup> É uma técnica comum nos aromáticos condensados, formular a carga positiva apenas no anel onde ocorre substituição, deixando o anel vizinho intacto. Uma consideração do outro anel somente aumenta o número das estruturas de ressonância, sem trazer novas evidências (ponto 4 da lista na p. 316).



Conforme elucidado no item 2.1.1, é possível controlar qual é o produto principal de substituição do naftaleno:

À temperatura baixa o produto  $\alpha$  forma-se mais rapidamente (complexo  $\sigma$  mais estabilizado). A energia de ativação não é suficientemente alta para percorrer a barreira de ativação mais alta (representada por um complexo  $\sigma$  menos estabilizado), desfavorecendo um ataque em posição  $\beta$ .

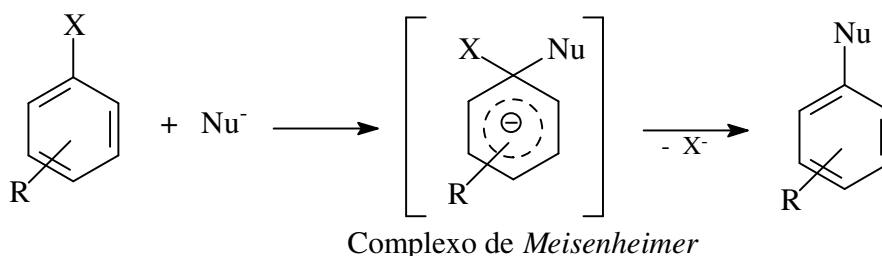
À temperatura alta ambos os complexos  $\sigma$  podem ser percorridos. O sistema encontra-se em equilíbrio dinâmico. Nesta situação o produto  $\beta$  domina por ser mais estável.



## 4.8 Substituição nucleofílica aromática

### 4.8.1 Reação com nucleófilos ( $S_N$ ) pelo mecanismo adição-eliminação

A discussão desta reação deve ser feita, de maneira análoga à  $S_E$ , no complexo  $\sigma$ . Desta vez, porém, o complexo  $\sigma$  tem que suportar uma carga negativa e se chama por motivos históricos “complexo de *Meisenheimer*”.



O grupo R tem um efeito estabilizante ao complexo quando retira elétrons do anel. Substituintes que podem providenciar isso são:

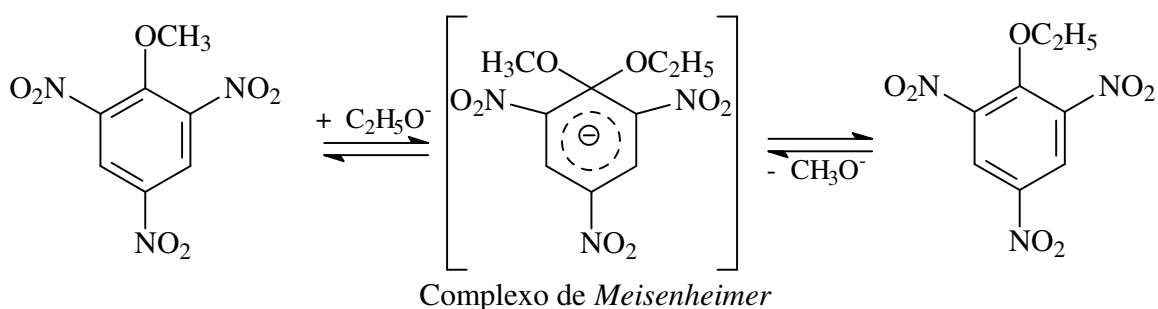
-CHO, -COR, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>3</sub><sup>+</sup>, -CN, -COOH, -COOR, -CONR<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H e os halogênios.

Eles são então ativadores frente uma substituição nucleofílica aromática.

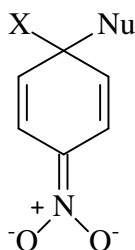
Para os grupos X e Nu<sup>-</sup> valem os critérios de qualidade (isto são principalmente a basicidade, polarizabilidade e a solvatação), que foram elucidados nos itens 1.3.6 e 1.3.7, respectivamente.

Note que a entrada do nucleófilo no anel não funcionalizado é muito difícil, já que H<sup>-</sup> é um péssimo abandonador. Até a reversa desta reação funciona somente com dificuldade, embora o hidreto seja um ótimo nucleófilo. Para essa reversa, comumente identificada como redução, existem certamente melhores métodos do que com LiAlH<sub>4</sub> (cap. 8.6.5, p. 580).

#### Exemplo 1:



O complexo de *Meisenheimer* neste exemplo é tão estável que até pode ser isolado em forma do seu sal de potássio! A explicação é o forte efeito retirador de elétrons do grupo nitro, especialmente evidente na seguinte fórmula de ressonância:

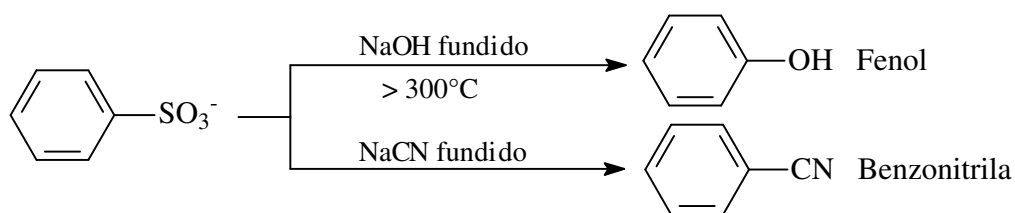


Substituições nucleofílicas no anel aromático ocorrem somente, sob condições comuns e com rendimentos bons:

1. quando existe um grupo abandonador bom (um halogênio, por exemplo);
2. quando existe pelo menos um grupo ativador (=retirador de elétrons) em posição *orto* e/ou *para* ao grupo abandonador.

#### Exemplo 2

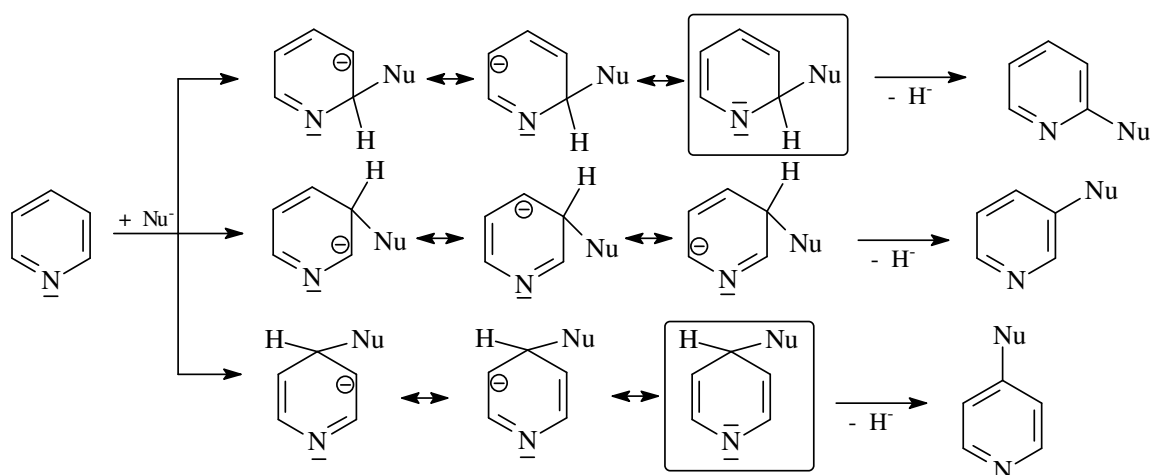
A retirada do grupo HSO<sub>3</sub><sup>-</sup> do ácido sulfônico aromático é uma reação importante, mas necessita de condições drásticas (ver p. 308) - a não ser que o aromático tenha outro(s) grupo(s) retirador(es) de elétrons. As sínteses a seguir são aplicadas em escala industrial.



### Substituição nucleofílica em heteroaromáticos

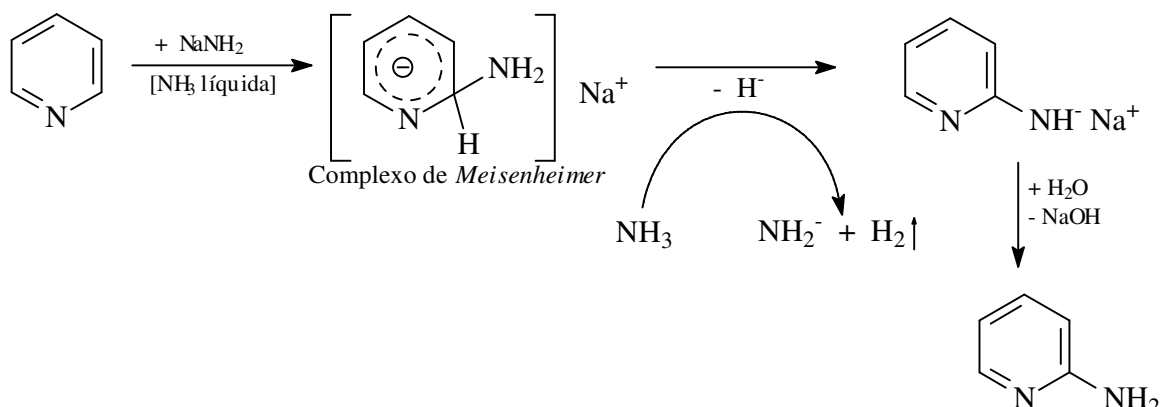
#### 1. Piridina

Apesar de o hidreto,  $\text{H}^-$ , ser um grupo abandonador ruim, a piridina pode ser razoavelmente substituída em posições 2 e 4. Isto é causado pela alta eletronegatividade do nitrogênio do anel, que faz com que as estruturas de ressonância assinaladas sejam especialmente estabilizadas.



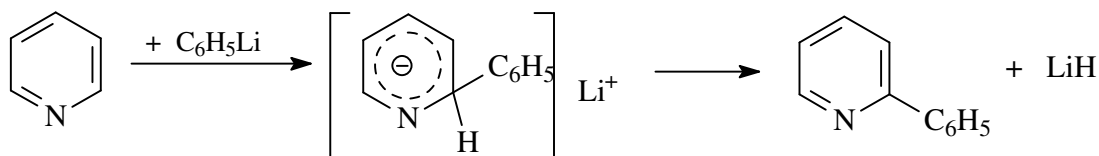
Caso o nucleófilo é o amideto,  $\text{NH}_2^-$ , a  $\text{S}_\text{N}$  é conhecida como reação de *Tchitchibabin*<sup>213</sup>. O solvente pode ser dimetilanilina ou amônia líquida. O tratamento com amideto de sódio é prorrogado até cessar a evolução de hidrogênio. O produto primário é o sal de sódio da 2-aminopiridina que, após a hidrólise com água fornece a 2-aminopiridina livre em até 80% de rendimento.

<sup>213</sup> R.G. Sheperd, Adv. Heterocycl. Chem. 4 (1965) 145.



Um tratamento com excesso de amideto fornece a 2,6-diaminopiridina, igualmente com bons rendimentos. Evidentemente a entrada do nucleófilo em posição *orto* é altamente preferida. Isto se deve, além do discutido efeito -M do heteroátomo dentro dos sistema aromático, à proximidade espacial ao N eletronegativo (isto é, através do efeito -I do nitrogênio). Somente quando ambas as posições *orto* forem bloqueadas, haverá aminação em posição *para*. Finalmente a posição *meta* não é acessível por esta estratégia, mas a 3-aminopiridina se obtém pela degradação de *Hofmann*, ao tratar o substrato nicotinamida com hipobromito de sódio (ver p. 377).

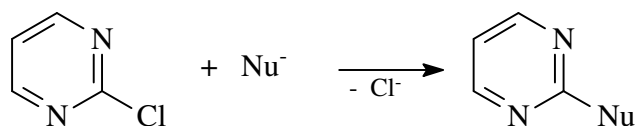
Igualmente bem funcionam alquilações e arilações da piridina. Isso, aliás, é o motivo porque a piridina não pode ser usada como solvente em sínteses organometálicas do tipo *Grignard* (ver p. 416):



## 2. Pirimidina

A pirimidina é ainda mais pobre em elétrons do que a piridina. Isto faz com que as substituições funcionem com uma grande variedade de nucleófilos. Note no exemplo a seguir que o nucleófilo entra exclusivamente em posição 2, não só pelos efeitos -M e -I que foram apresentados acima na piridina, mas também pelo fato de que  $\text{Cl}^-$  é um abandonador muito superior ao  $\text{H}^-$ .

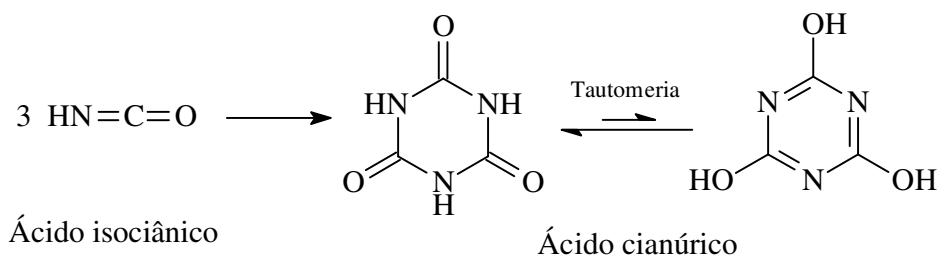
### Esquema:



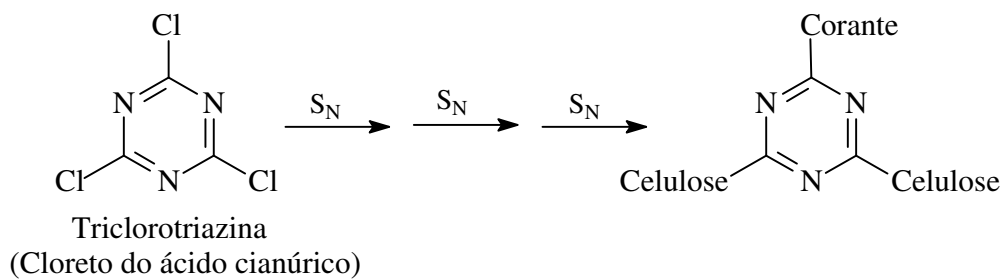
2-Cloreto de pirimidina

### 3. 1,3,5-triazina

Um derivado do ácido isociânico é o ácido cianúrico, a substância-mãe das 1,3,5-triazinas:

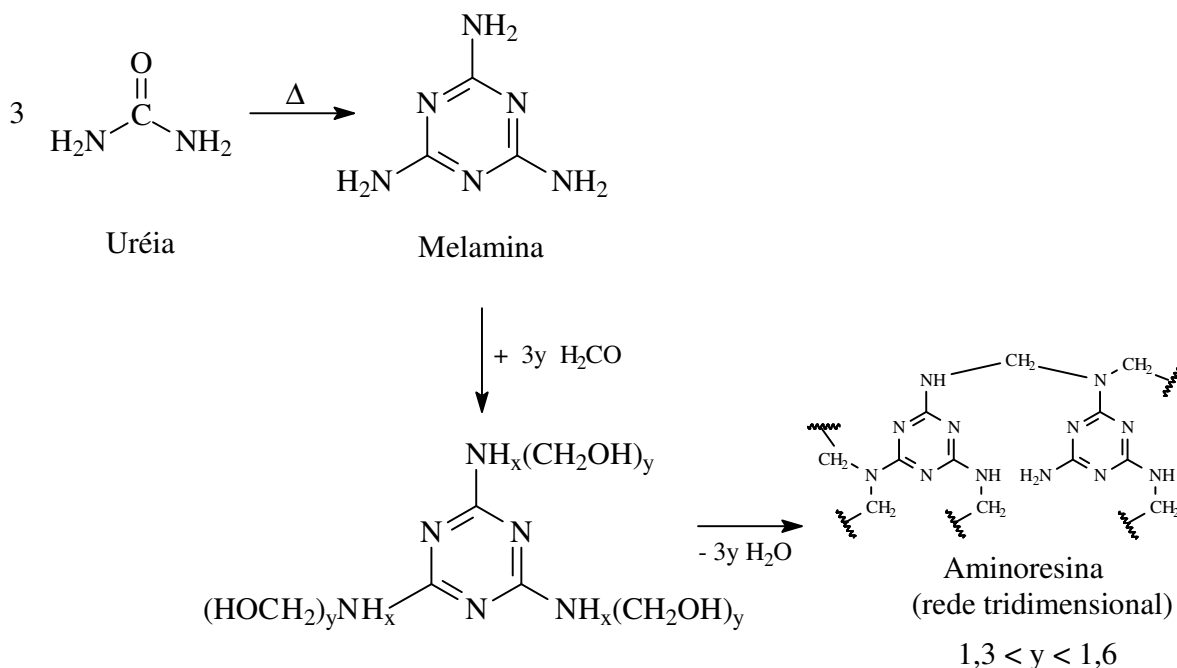


Dois derivados do ácido cianúrico têm grande importância industrial: o cloreto do ácido cianúrico (isto é, corretamente, o anidrido entre o ácido clorídrico e ácido cianúrico) e a melamina. O primeiro é usado para fixar corantes reativos em tecidos de algodão<sup>214</sup>:



A melamina é consumida em grandes quantidades na fabricação de cola de madeira e como componentes em formulações de vernizes e tintas. Os produtos representam a parte mais nobre da família das aminoresinas.

<sup>214</sup> A classe de corantes azo, quando fixados por esta técnica, é conhecida como corante *Procion*, desenvolvida pela *ICI*. Ela se destaca por uma elevada durabilidade na lavagem e uma resistência extraordinária à luz.



**Observação:** a reação da melamina com formaldeído não segue o caminho reacional da substituição aromática. Trata-se de um ataque nucleofílico dos grupos  $-\text{NH}_2$  da melamina ao grupo carbonila do formaldeído. Somente o parentesco estrutural do substrato desta reação justifica a menção neste lugar.

#### 4. Heteroaromáticos com 5 membros

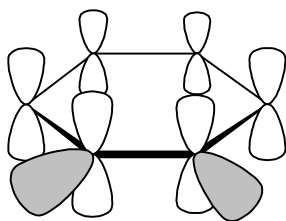
Estes compostos dificilmente reagem com nucleófilos porque se destacam por possuir uma densidade eletrônica elevada, em comparação aos aromáticos de 6 membros.

##### 4.8.2 O mecanismo eliminação-adição da substituição nucleofílica aromática: a química das arinas

Uma reação iniciada pela eliminação de um grupo e seguida pela entrada de um novo substituinte é desconhecida na  $\text{S}_{\text{E}}$ , mas tem que ser levado em consideração na  $\text{S}_{\text{N}}$  aromática. O nucleófilo pode encontrar um substrato aromático já ativado pela saída preliminar do primeiro substituinte. Neste caso se trata de uma eliminação, seguida por uma adição, ou breve  $\text{E} \rightarrow \text{A}$ .

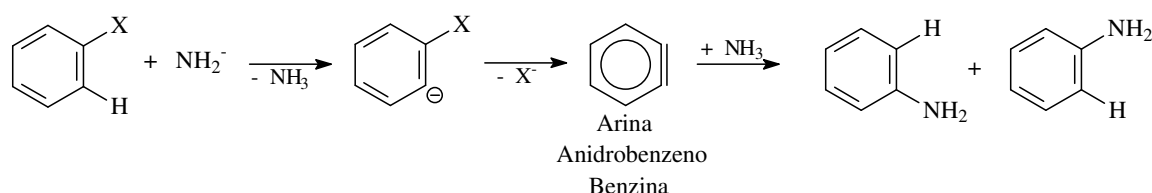
Segue a descrição de fatos experimentais que sugerem a existência do mecanismo  $\text{E} \rightarrow \text{A}$ . Mesmo quando faltam (por enquanto) os comprovantes diretos dos intermediários, mesmo assim, há poucas dúvidas que este mecanismo percorre o estado das **arinas**, também chamadas anidrobenceno ou benzino. São compostos intermediários de reatividade muito alta, o que se explica a partir da sua situação eletrônica.

##### Situação eletrônica das arinas:



Os dois orbitais escuros não são paralelos, mas divergentes. Em comparação com a situação ligante dos alquinos, a interação destes lobos está prejudicada e a arina assemelha-se mais a um birradical. Por este motivo, a notação habitual (que seguiremos, também) é enganosa, por sugerir uma ligação  $\pi$  exocíclica. A consequência é uma reatividade alta e uma meia-vida muito curta.

Exemplo de uma reação típica percorrendo o estado da arina:

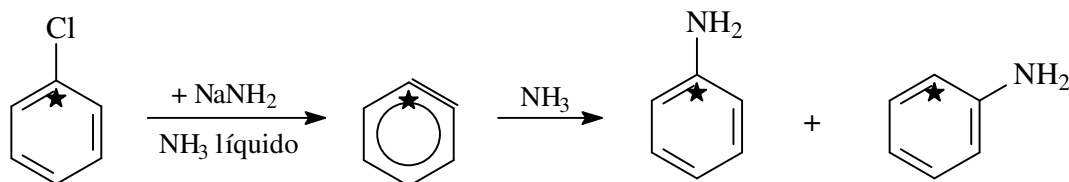


Sob aspectos preparativos é importante estimar quando se pode esperar uma substituição nucleofílica pelo mecanismo  $E \rightarrow A$ , em vez de  $A \rightarrow E$ . Com certeza uma substituição iniciada pelo ataque do novo substituinte é o caso regular, enquanto uma ativação por eliminação é o caso mais raro.

$A \rightarrow E$ : A reação  $A \rightarrow E$  ocorre quando grupos retiradores de elétrons em posição *orto/para* ativam o grupo abandonador.

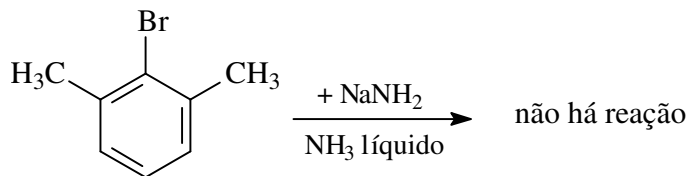
$E \rightarrow A$ : A reação  $E \rightarrow A$  ocorre na ausência de grupos ativadores ou quando se utilizam nucleófilos que são ao mesmo tempo bases muito fortes (amidetos, organometálicos de Li, Na, K).

Indicativo 1 da existência das arinas: marcação (radioativa) do carbono substituído:



★ = posição marcada por  $^{14}\text{C}$  ou  $^{13}\text{C}$

O fato de que os dois produtos são formados em partes aproximadamente iguais é um bom indicativo para a existência de arinas. Caso não houver hidrogênio em posição  $\alpha$  ao cloro que possa ser abstraído, a formação da arina não é possível e a reação não acontece.



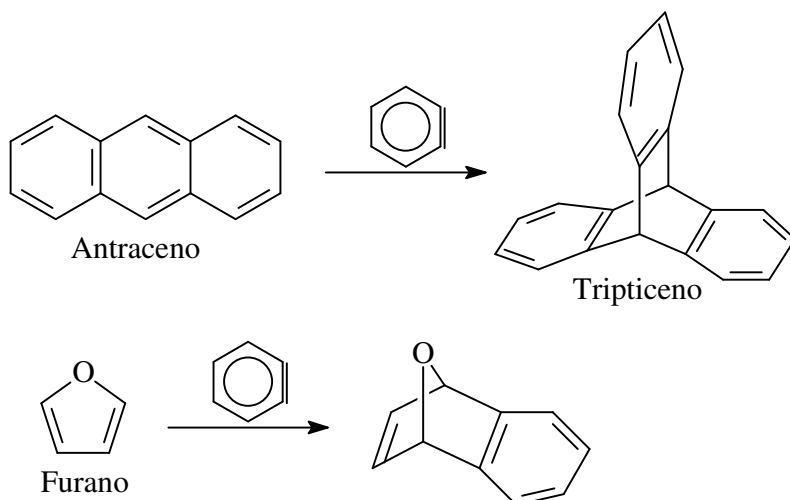
### Indicativo 2: Efeito isotópico

Segue um exemplo para estudos cinéticos que têm como finalidade a comprovação de um mecanismo e/ou um composto intermediário muito instável. Uma mistura 50:50 de bromobenzeno e  $D_5$ -deutériobromobenzeno reage com uma quantidade limitada de  $\text{NH}_2^-$ . Na p. 303 já constatamos que a ligação C-D quebra mais lentamente do que a ligação C-H. E realmente observou-se que o  $D_5$ -deutériobromobenzeno reagiu mais lentamente e menos completo do que o  $H_5$ -bromobenzeno. As conclusões deste efeito isotópico são:

- 1) O hidrogênio em posição  $\alpha$  foi realmente abstraído, numa primeira etapa.
- 2) A quebra da ligação C-D (C-H) é a etapa mais lenta da reação.

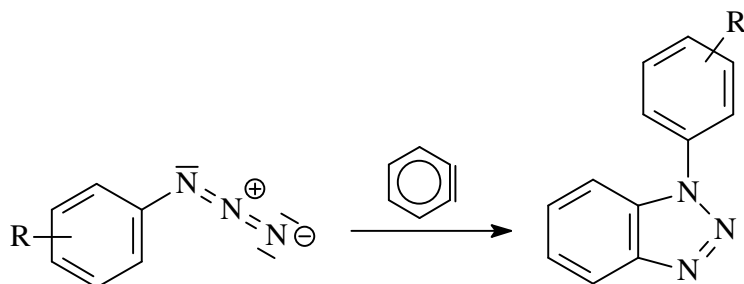
### Indicativo 3: reatividade das arinas em reações eletrocíclicas

A arina reage facilmente via cicloadição [2 + 4]. É uma reação do tipo *Diels-Alder* (ver p. 243) onde a arina tem o papel do dienófilo. Seguem exemplos com antraceno e furano sendo os dienos que apanham o dienófilo extraordinário.



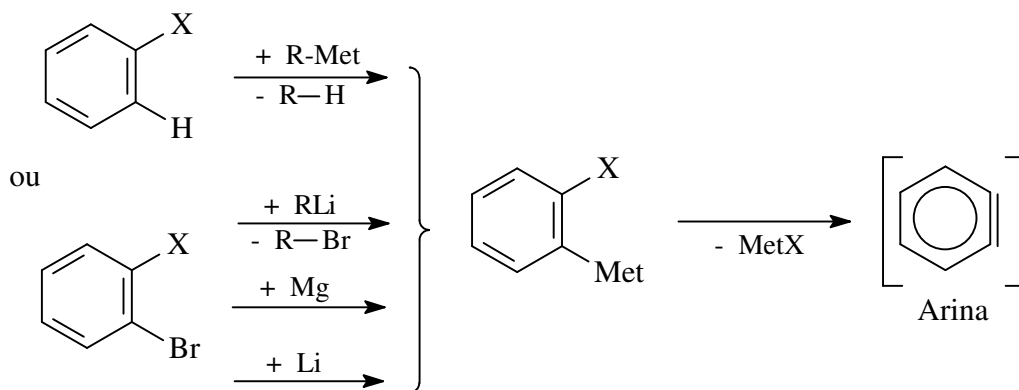
Uma cicloadição 1,3-dipolar é a reação com fenilazida. Note o alto valor preparativo das cicloadições dipolares para a química heterocíclica; ver reação parecida sendo exemplo da química "click" (na p. 241):





### Geração de arinas

O método mais antigo de se obter os produtos de arinas é via reações organometálicas. As desvantagens deste método são as modificações que certos substituintes podem sofrer quando expostos ao reagente organometálico.



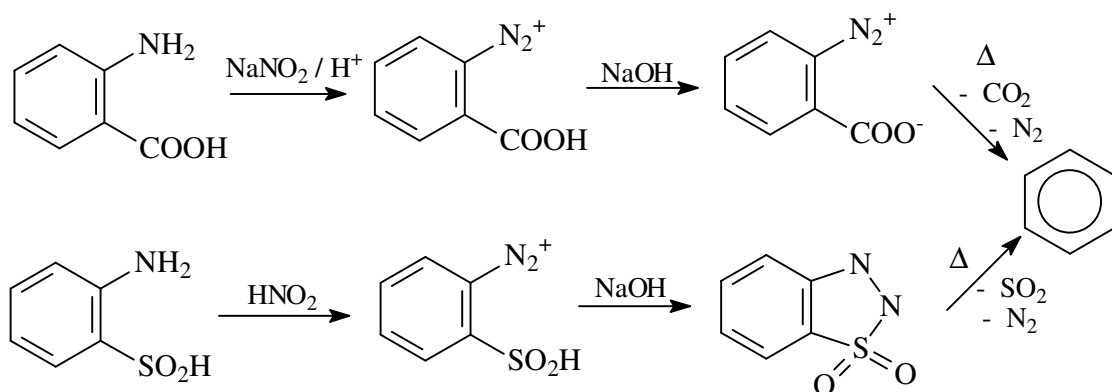
**X:** F, Cl, Br

**Met:** Li, Na, K

**R:** Alquila, Arila,  $-\text{NR}_2$ ,  $\text{NH}_2$

Mais modernos são os métodos pirolíticos. Sob temperaturas levemente elevadas são abstraídas pequenas moléculas de alta estabilidade termodinâmica. O motivo para a formação da arina é então a vizinhança de um bom eletrófilo,  $\text{CO}_2$  ou  $\text{SO}_2$  e do nucleófilo,  $\text{N}_2$  (essas expressões foram introduzidas na discussão da fragmentação, ver p. 143).

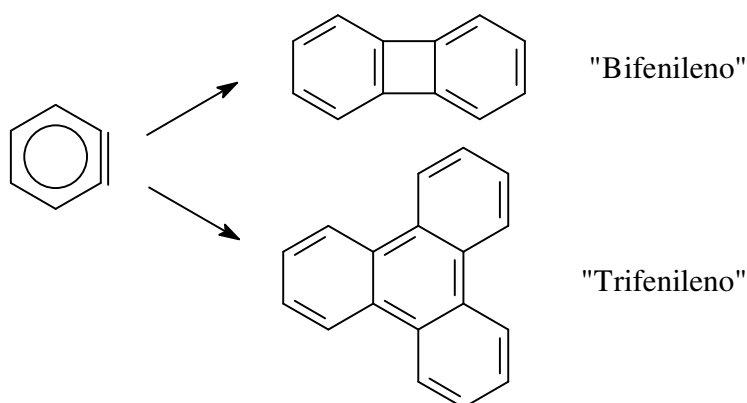
### Exemplos:



Nos exemplos acima são usados sais de diazônio cujo grupo  $-\text{N}_2^+$  é um dos mais fortes retiradores de elétrons (p. 766). Ele atua pelos efeitos -I e -M. Também pode-se argumentar com a estabilidade extraordinária do abandonador,  $\text{N}_2$ . O fácil abandono de  $\text{N}_2$  foi o motivo porque o grupo diazônio não fez parte da lista dos grupos ativadores (grupo R, na p. 314). Por outro lado, o grupo  $-\text{N}_2^+$  é um excelente grupo abandonador (grupo X, no esquema na p. 319), a ser substituído até por nucleófilos fracos. Exemplos para estes são o cozimento de fenol e outras, confira na p. 766 em diante.

#### Autocondensação das arinas

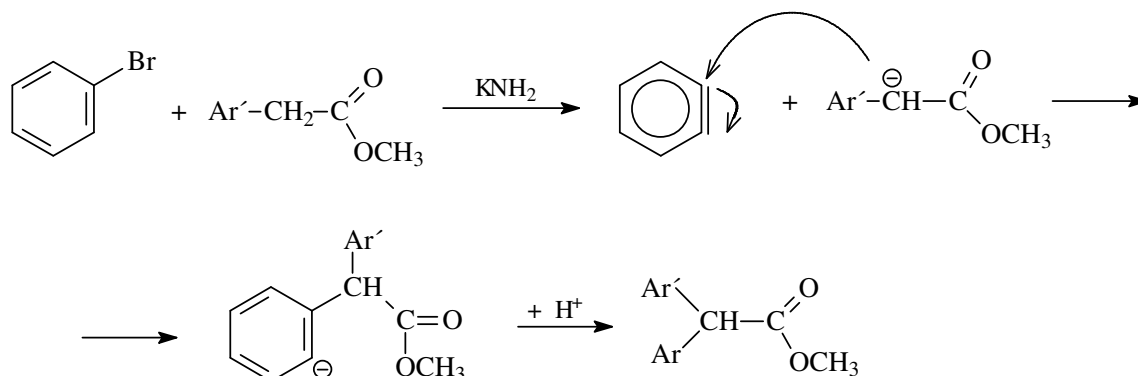
Na ausência de substratos diênicos uma arina pode condensar com outra arina. Essas reações evidentemente não seguem as regras das reações eletrocíclicas, conhecidas como regras de *Woodward-Hoffmann* (p. 201). São ciclizações térmicas que envolvem apenas quatro elétrons  $\pi$ . Este caminho de reação das arinas somente é possível devido sua alta reatividade (lembre-se do caráter birradicalar das arinas, mencionado na p. 319).



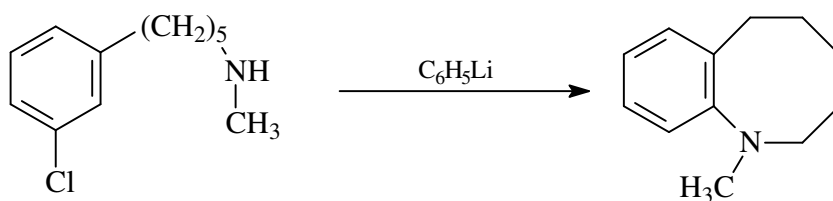
#### 4.8.3 Adição de espécies nucleofílicas

Também esta reação parece fugir dos princípios comumente aceitos nos mecanismos da síntese orgânica. Geralmente se evita colocar cargas negativas na proximidade de pares de elétrons livres, já que uma alta densidade eletrônica é energeticamente desfavorável.

Porém, como já foi visto no exemplo acima, a alta reatividade e o caráter birradicalar das arinas podem ser responsabilizados para este desvio dos conceitos convencionais.

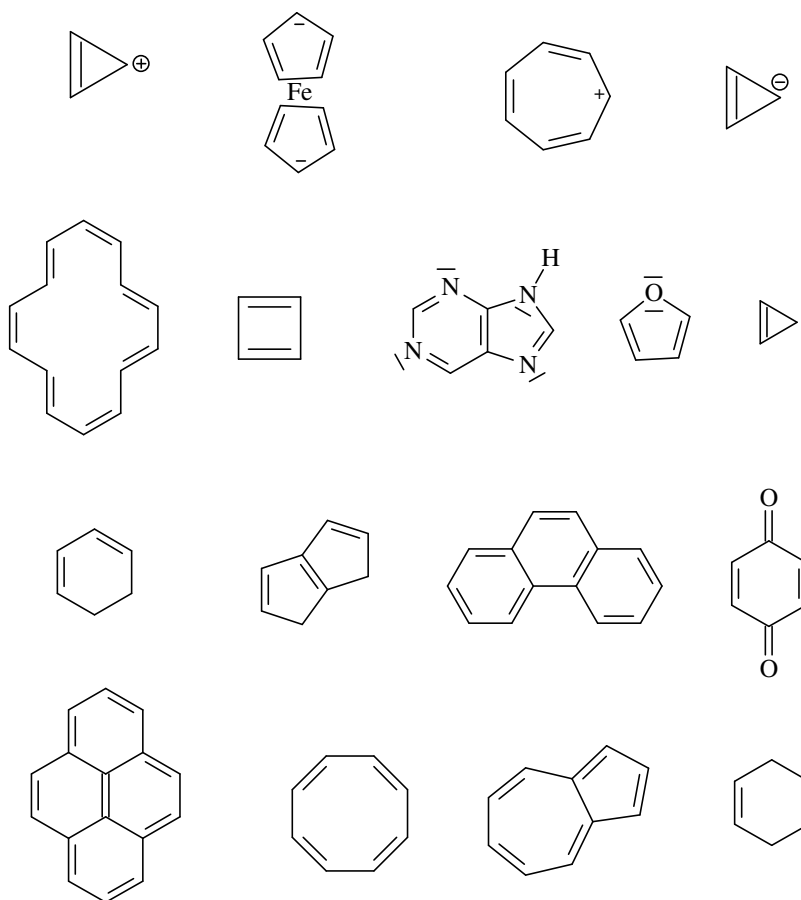


Quando o sítio nucleofílico e a arina são da mesma molécula pode formar-se um novo anel. Essa  $\text{S}_{\text{N}}$  intramolecular requer uma base muito forte, como por exemplo fenilítio, para retirar o próton em posição 2, na etapa inicial desta síntese:



## 4.9 Exercícios de Substituição Aromática

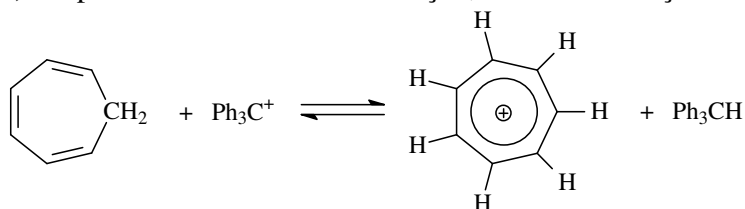
- 1) **a)** Compare os compostos aromáticos com os alquenos, em relação à sua reatividade e estabilidade. Argumente com a particularidade do sistema cíclico conjugado de elétrons.
- b)** Denomine os seguintes compostos e classifique-os como aromática, não-aromática (= olefínica) ou anti-aromáticos, sob os critérios de reatividade e estabilidade.



Sugestão: organize sua resposta em forma de tabela:

Fórmula	Nome	Classificação (a./n.a./a.a.)	Critério(s) da classificação
	Ciclopropenil cátion	a.	2 elétrons $\pi$ : satisfaz a regra de <i>Hückel</i> ; é cíclico, plano, sistema conjugado.

2) Na p. 274 se fala de oxido-redução, no caso da reação



No entanto, ela pode ser vista também como reação ácido-base.

a) Quem é oxidado, que é reduzido?

b) Dê a definição, adequada a este exemplo, de ácido e de base.

c) Quem é ácido, quem é base?

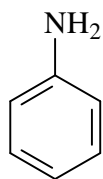
3) Na página 298 foi mencionada a reação de *Blaser-Heck*. Formule essa reação.

4) a) Na p. 303 foi mencionado um deslocamento da frequência de ressonância, para a vibração da ligação C-H quando substituir H por D. Calcule, a partir dos dados do infravermelho, a relação entre as massas reduzidas dos grupos C-D e C-H, respectivamente.

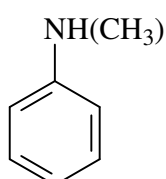
b) Compare o resultado do item a, com o valor de  $\frac{\mu_{C-D}}{\mu_{C-H}}$  que se dá a partir da fórmula indicada na p. 303,  $\mu = \frac{m_1 \cdot m_2}{m_1 + m_2}$ .

5) Qual é a argumentação para discutir o mecanismo da  $S_E$  aromática no complexo  $\sigma$  e não na molécula do substrato ou no produto? (Responda usando os termos: estado de transição, postulado de *Hammond-Polanyi*, reações concorrentes, controle cinético.)

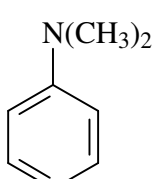
6) Quais os produtos que se espera no tratamento das seguintes aminas aromáticas com nitrito de sódio e ácido clorídrico?



Anilina



N-metilanilina



N,N-dimetilanilina

7) a) Qual é o reagente que fornece o sítion  $HO^+$ ?

b) Por que a síntese de fenóis via  $S_E$  é uma reação cheia de problemas?

8) Quais reações aromáticas aproveitam da presença do ácido de *Lewis*,  $AlCl_3$ ?

9) Esboce a síntese de "Aspirina" (AAS), a partir do fenol.

10) a) O que se entende por efeito mesomérico (efeito M) e efeito indutivo (efeito I)?

b) Quais são os alcances (em dimensões atômicas) dos efeitos M e I?

c) Qual dos efeitos, M ou I, influencia mais na reatividade de aromáticos? Existem exceções?

d) Indique dois grupos funcionais para cada um dos efeitos, +M, -M, +I e -I.

e) Quais destes efeitos promovem a  $S_E$  aromática, quais a  $S_N$  aromática?

11) a) Como você iria explicar o fato de que a basicidade da piridina é consideravelmente mais alta do que a do pirrol?

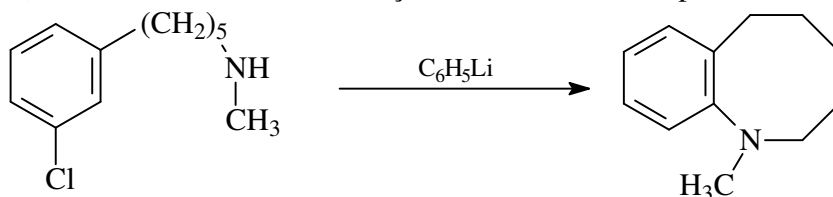
b) Tomando o benzeno como referência, quais são as reatividades da piridina e do pirrol frente eletrófilos?

c) Quem reage mais facilmente com nucleófilos, a piridina ou o pirrol?

12) Esboce os mecanismos  $A \rightarrow E$  e  $E \rightarrow A$ , da  $S_N$  aromática ( $A$  = Adição;  $E$  = Eliminação).

13) Na discussão da substituição nucleofílica da piridina (p. 315) foi mencionada a qualidade ruim do abandonador. Quem é abandonador e por que ele é ruim?

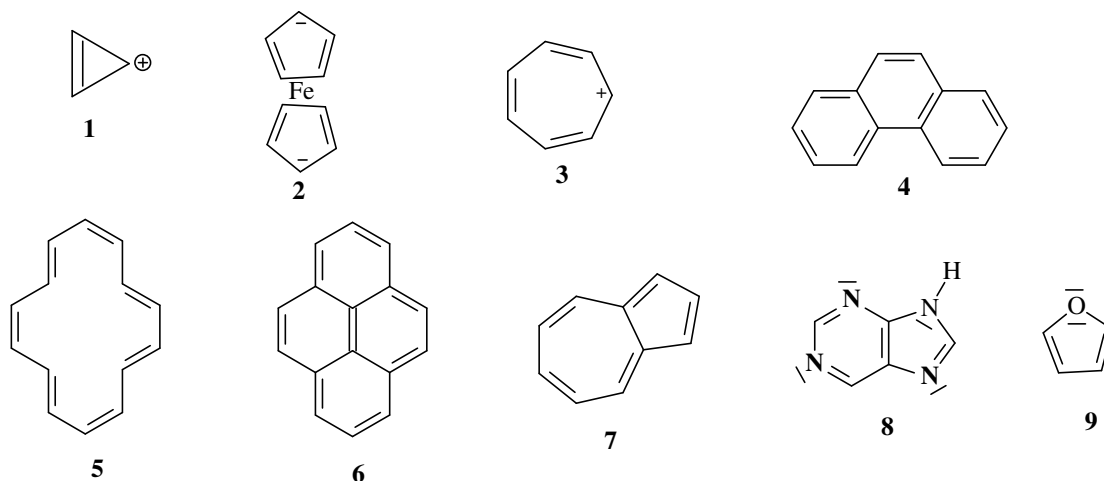
14) Esboce o mecanismo da reação  $S_N$  mencionada na p. 323.



#### 4.10 Respostas aos exercícios de Substituição Aromática

1 a) Os sistemas aromáticos se destacam por ter baixa energia interna que se explica com a deslocalização perfeita dos elétrons  $\pi$ , ver Figura 20, na p. 271. Em geral vale, quando se prende elétrons em um local pequeno a energia aumenta, quando oferecer um espaço maior a energia interna diminui. Alta estabilidade significa inércia química. Sendo assim, os aromáticos são bem menos reativos do que os alquenos. Reações típicas dos alquenos, tais como adição de bromo, oxidação por permanganato ou dicromato ou a polimerização não ocorrem em aromáticos.

b) Aromáticos são:



1 Ciclopropenil cátion (2 elétrons  $\pi$ , satisfazendo a regra de *Hückel*, conforme p. 270, com  $n = 1$ )

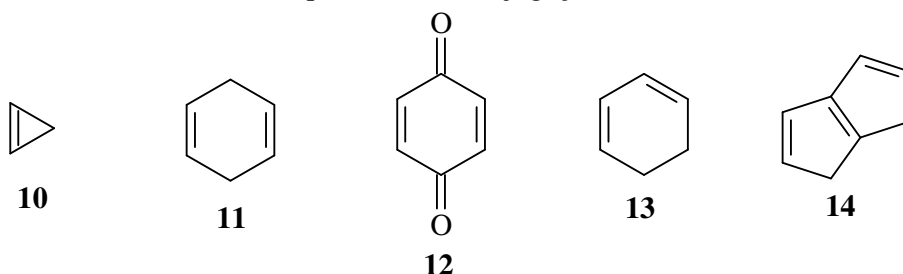
2 O ferroceno, um complexo extraordinariamente estável; contém o ânion ciclopentadienila ( $n =$

- 2). O ciclopentadieno é um raro exemplo para um hidrocarboneto com elevada acidez C-H ( $pK_a \approx 14,5$ ).
- 3** O cátion tropílio ( $n = 2$ ) é aromático, pois a carga positiva pode ser hospedada em qualquer um dos sete orbitais  $2p$ .
- 4** Fenantreno ( $n = 4$ ), um dos mais simples sistemas de anéis aromáticos condensados.
- 5** Anuleno [14] ( $n = 4$ )
- 6** O benzpireno é um composto com 16 elétrons  $\pi$ , dos quais apenas 14 participam na conjugação aromática. O centro da molécula contém uma dupla ligação isolada, com comportamento típico de alquenos (por exemplo, adição de halogênios).
- 7** Azuleno é um composto azul onde o anel maior fica positivado (compare composto **3**) e o menor fica negativado (compare composto **2**). Isto é comprovado pela sua reatividade, seu alto momento dipolar e por espectroscopia r.m.n.
- 8** Purina, um composto hetero-aromático (isto é, um anel que contém elementos além de carbono). Apenas três dos quatro nitrogênios (em negrito) mostram a basicidade típica de aminas. O par de elétrons livres do quarto N está sendo ocupado pelo sistema aromático, então não é um centro básico. A purina é uma das quatro bases na estrutura do DNA.
- 9** Furano ( $n = 2$ ): um par de elétrons livres do oxigênio participa no sistema aromático, o outro fica fora.

#### Não-aromáticos:

Compostos cíclicos são chamados não-aromáticos quando mostram reatividade e estabilidade semelhante às olefinas com duplas-ligações isoladas.

Observação: a conjugação diênica vale com cerca de  $17 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  (p. 125), isto é apenas um nono (!) da estabilidade que se dá da conjugação aromática.

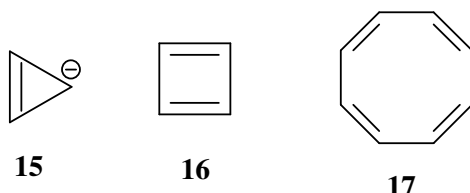


- 10** Ciclopropeno: não há conjugação porque o carbono do grupo metileno,  $-\text{CH}_2-$ , não tem orbital  $p$ .
- 11** 1,4-Ciclohexadieno: contém duas duplas-ligações isoladas, ou seja, não é um sistema conjugado. Os carbonos  $sp^2$  das duplas-ligações ficam separadas por um carbono da hibridação  $sp^3$ .
- 12** Benzoquinona: contém duplas-ligações exocíclicas que não contribuem à aromaticidade. É usada como agente “anti-oxidante”, pois é facilmente reduzida à hidroquinona (= 1,4-dihidroxibenzeno) que por sua vez é aromática.
- 13** 1,3-Ciclohexadieno: possui ligeira estabilização, em comparação ao composto **11**, devido à conjugação das duplas-ligações.

## 14 [3,3,0]-Biciclooctatrieno

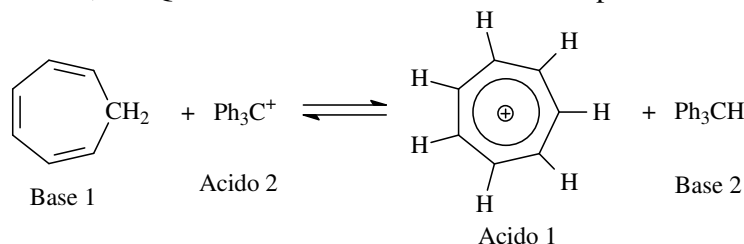
Anti-aromáticos:

(15) Ciclopropenil ânion, (16) ciclobutadieno, (17) ciclooctatetraeno. Esses ciclos são de alta reatividade e baixa estabilidade, contendo  $4n$  elétrons  $\pi$  "em conjugação". Observa-se duas diferentes distâncias C-C (no caso do ciclooctatetraeno 133pm e 146pm). Além disso, nem o ciclobutadieno nem o ciclooctatetraeno são planos:

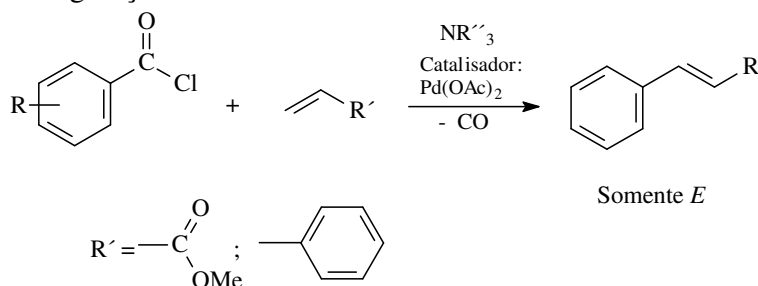


2) a) A transferência de um hidreto é geralmente vista como oxido-redução: quem recebe o hidreto é reduzido, quem perde o hidreto então é oxidado.

b, c) Deve-se aplicar a definição de *Lewis* porque a reação é conduzida em ambiente anidro, em geral, em ambiente não-prótico. Segundo *Lewis* a base oferece um par de elétrons e o ácido o recebe. Aplicado a esta reação pode-se afirmar que há transferência de hidreto,  $H^-$ . Quem recebe  $H^-$  é o ácido. A contraparte é considerada como base.



3) Conforme a literatura *H.-U. Blaser, A. Spencer, J. Organomet. Chem.* **233**, 267 (1982), é possível obter-se derivados do ácido cinâmico e estilbenos, todos exclusivamente na configuração *E*:



A reação pode ser classificada como descarboxilação (= eliminar CO), uma reação que não se observa na ausência do metal de transição. O grupo R é de preferência um doador de elétrons, mas a variabilidade é muito alta.



4) a) Os números de ondas da vibração C-H e C-D são  $\tilde{\nu} \approx 3000 \text{ cm}^{-1}$  e  $2100 \text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. A relação entre o número de ondas e a frequência é  $\tilde{\nu} = \frac{\nu}{c}$ , com  $c$  = velocidade da luz. Assim, obtém-se para as vibrações elásticas  $\tilde{\nu}_{C-H} = \frac{h}{c \cdot 2\pi} \cdot \sqrt{\frac{f}{\mu_{C-H}}}$  e  $\tilde{\nu}_{C-D} = \frac{h}{c \cdot 2\pi} \cdot \sqrt{\frac{f}{\mu_{C-D}}}$ , respectivamente. Nessas equações todos os valores são idênticos - exceto as massas reduzidas (lembre-se que a força interatômica  $f$  tem que ser idêntica para C-H e C-D porque hidrogênio e deutério são apenas isótopos do mesmo elemento; logicamente fazem a mesma química). A relação entre as massas reduzidas é, portanto:

$$\frac{\mu_{C-D}}{\mu_{C-H}} = \frac{\tilde{\nu}_{C-H}^2}{\tilde{\nu}_{C-D}^2}; \quad \frac{\mu_{C-D}}{\mu_{C-H}} = \frac{3000^2}{2100^2} = 2,041.$$

b) A massa reduzida é definida por  $\mu = \frac{m_1 \cdot m_2}{m_1 + m_2}$ . Para o conjunto C-H se calcula

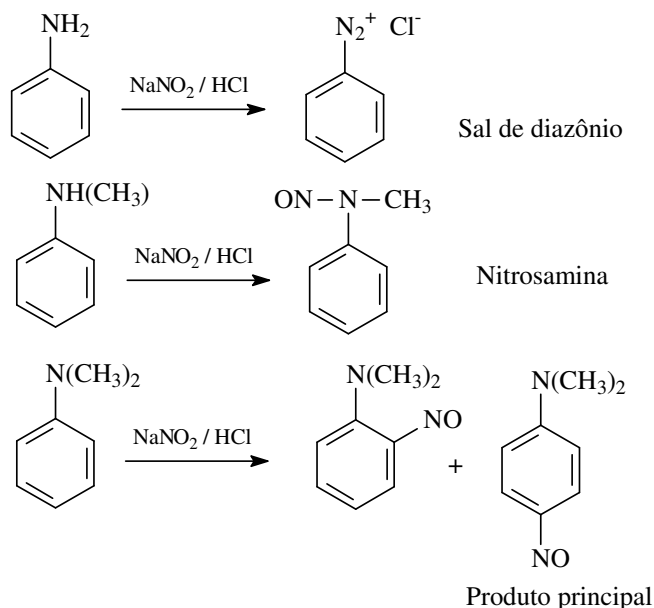
$$\mu_{C-H} = \frac{12,01 \cdot 1}{12,01 + 1} = 0,923 \text{ e para C-D } \mu_{C-D} = \frac{12,01 \cdot 2}{12,01 + 2} = 1,714, \text{ então a relação entre as}$$

duas  $\frac{\mu_{C-D}}{\mu_{C-H}} = 1,857$ . O desvio entre os valores calculados nos itens **a** e **b** é aproximadamente 10%.

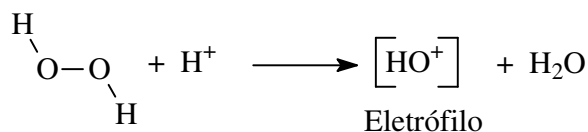
5) O mecanismo da  $S_E$  aromática percorre o estado de transição ET1 cuja energia interna é semelhante à do complexo  $\sigma$  (veja o diagrama energético na p. 279). A altura relativa do ET1 representa a barreira de ativação ( $E_A$ ), então decide sobre a velocidade da  $S_E$ . Caso o substrato aromático tiver diferentes possibilidades de reagir e ao mesmo tempo a energia externa for baixa, a posição do ET1 decide sobre o produto formado (= controle cinético = *principle of least motion*).

O postulado de *Hammond-Polanyi* diz que espécies quando são próximas na coordenada de reação, têm energias internas semelhantes e também têm estruturas parecidas. Portanto, uma avaliação da estabilidade (= posição vertical no diagrama reacional) dos complexos  $\sigma$  concorrentes é útil na predição do produto, enquanto a estabilidade da molécula de partida, nem do produto, traz evidências sobre a cinética da  $S_E$ .

6) A mistura de  $\text{NaNO}_2$  com  $\text{HCl}$  meio-concentrado é o reagente padrão dos nitrosamentos. Poém, aminas primárias (= anilinas) fornecem sais de diazônio (atenção: a reação requer refrigeração permanente), aminas secundárias fornecem nitrosaminas e somente as aminas terciárias são nitrosados no anel aromático, nas posições *o* e *p*.



**7) a)** O oxigênio na água oxigenada tem o NOX -1, então é altamente eletrofílico (oxigênio sempre procura o NOX -2). A espécie  $\text{HO}^+$  pode ser liberada ao provocar dissociação heterolítica da água oxigenada:

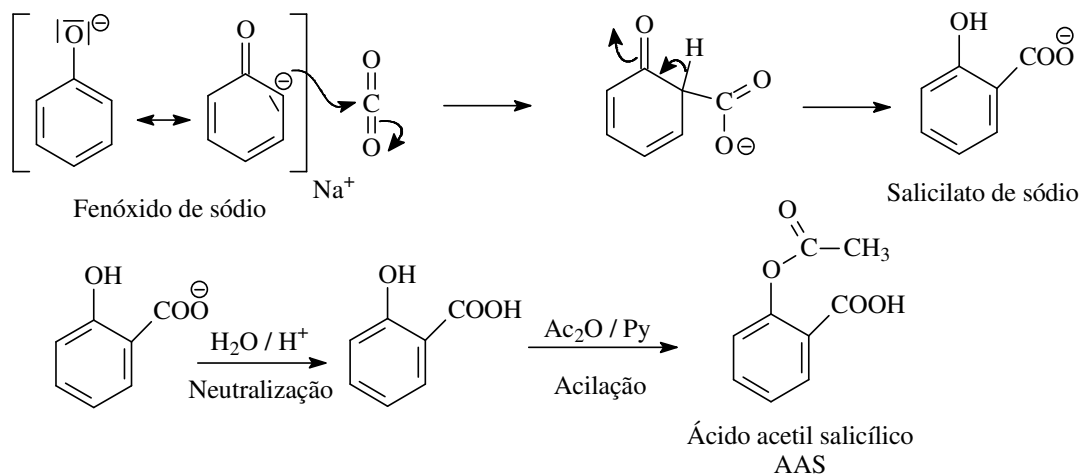


**b)** O produto da  $\text{S}_\text{E}$  num composto aromático, usando  $\text{HO}^+$ , seria o fenol. Caso este fenol tenha mais hidrogênio(s) a serem substituídos, a  $\text{S}_\text{E}$  se repete com grande facilidade, levando a hidroquinonas e finalmente a uma mistura de polióis aromáticos.

**8)** O ácido de *Lewis*  $\text{AlCl}_3$  é bastante forte. Como todo reagente deste tipo deve ser usado somente sob exclusão rigorosa de umidade (melhor ainda, sob atmosfera inerte, Ar ou  $\text{N}_2$ ). Nas reações  $\text{S}_\text{E}$  aromáticas o  $\text{AlCl}_3$  geralmente é referido como "catalisador", mesmo sendo consumido em quantidades estequiométricas ou acima. Aproveitam deste reagente as reações de *Friedel-Crafts* (alquilação a partir de cloretos de alquila; acilação a partir de anidridos ou cloretos de acila) e as clorações usando cloro elementar. Além disso, é usado com sucesso nas sínteses de aldeídos e cetonas aromáticos, segundo *Gattermann-Koch*, *Gattermann* e *Hoesch*.

**9)** Para a síntese de AAS a partir de fenol, oferece-se o método de *Kolbe-Schmitt*. Primeiro, o fenol é ativado por tratamento com  $\text{NaOH}$ , fornecendo o fenóxido de sódio. Este é submetido ao gás carbônico que pode reagir como eletrófilo em posição *orto*. Resulta o ânion do ácido salicílico que na última etapa pode ser acilado no grupo  $-\text{OH}$ , usando uma mistura de anidrido acético e piridina (método ver p. 350), por exemplo. Reagentes

alternativas para a acilação: cloreto de acila sem catalisador ou ácido acético com  $\text{H}_2\text{SO}_4$  de catalisador (ver p. 342).



**10) a)** O efeito mesomérico é exercido por grupos funcionais que dispõem de elétrons  $\pi$  ou elétrons não-ligantes. Esses elétrons, quando entram em conjugação com os elétrons  $\pi$  do anel aromático, podem aumentar a densidade eletrônica do sistema.

O efeito indutivo, por outro lado, é uma consequência da eletronegatividade do elemento que está diretamente ligado ao anel aromático. Esse elemento forma uma ligação  $\sigma$  polarizada com o carbono, isto é, se propaga através da ligação  $\sigma$ .

**b)** O efeito M se propaga a longas distâncias, desde que o composto aromático tenha um sistema  $\pi$  conjugado ininterrupto. Muito pelo contrário, o efeito I é de curto alcance, com enfraquecimento exponencial. Seu efeito se percebe a uma, no máximo duas distâncias atômicas.

**c)** A maioria dos grupos funcionais influenciam na reatividade aromática, predominantemente pelo efeito +M. Exceção: os halogênios cujo o efeito +M tem importância comparável com o efeito -I.

**d) +M:**  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NH}_2$ .

**-M:** (isto é, ausência de elétrons  $\pi$  ou  $n$ ):  $-\text{SO}_3\text{H}$ ;  $-\text{N}_2^+$ ,  $-\text{NO}_2$ .

**+I:** metais pesados, grupos alquilas.

**-I:**  $-\text{F}$ ,  $-\text{NR}_3^+$ ,  $-\text{N}_2^+$ .

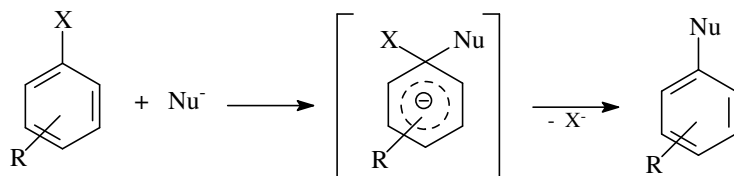
**e)** Promovem a  $\text{S}_\text{E}$  aromática: +M, +I; , promovem a  $\text{S}_\text{N}$  aromática: -M, -I.

**11) a)** Basicidade, na definição de *Brønsted*, é a facilidade de fixar um próton. Na definição de *Lewis* um composto básico tem que disponibilizar um par de elétrons não-ligantes. Ambos os compostos aromáticos, a piridina e o pirrol, tem o mesmo hetero-átomo, nitrogênio. Só que no caso do pirrol o N participa no sistema de *Hückel* com o seu par de elétrons não-ligante, desta forma não é mais disponível para reações de ácido-base. Na piridina, por outro lado, o orbital com os elétrons  $n$  está localizado de fora do anel, então continua sua atividade como base.

**b)** Frente eletrófilos, a reatividade da piridina é inferior, a do pirrol é superior do benzeno. No primeiro caso domina o efeito -I do nitrogênio, no segundo caso o efeito +M do mesmo.

**c)** A piridina reage mais facilmente com nucleófilos do que o pirrol (= inverso do item b).

**12)** O mecanismo A→E da S<sub>N</sub> aromática percorre o complexo de *Meisenheimer*.

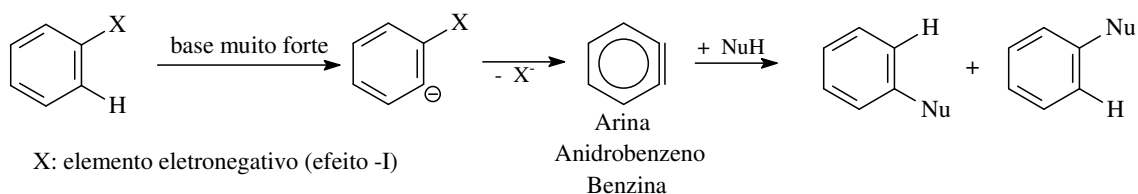


R = retirador de elétrons nas posições *o* ou *p*

Complexo de *Meisenheimer*

X = Abandonador (geralmente um elemento eletronegativo)

Mecanismo E→A, da S<sub>N</sub> aromática: ocorre via arina.



X: elemento eletronegativo (efeito -I)

Arina  
Anidrobenezene  
Benzina

**13)** Na substituição nucleofílica da piridina o abandonador é o hidreto, H<sup>-</sup>. Conforme o dito nas p. 36 e 367, o hidreto é um excelente nucleófilo por ser uma base forte, pequeno e altamente polarizável. Ele entra com facilidade em contato construtivo com um carbono positivado. Ao mesmo tempo, sua qualidade como abandonador é péssima, visto que o abandono é a reação reversa do ataque nucleofílico.

**14)** Aromáticos halogenados têm uma elevada acidez em posição 2, devido à eletronegatividade do halogênio. Com bases bastante fortes se consegue, portanto, arrancar o próton em posição 2, seguido pelo abandono do haleto. Resulta uma arina. Arinas mostram certa reatividade frente nucleófilos que é, neste caso, um nitreto. Após a ciclização um tratamento com um ácido de *Brønsted* (água, álcool) fornece o produto desejado.

